

D 2015



OBESIDADE MÓRBIDA: CONTRIBUIÇÃO DE ALGUNS PARÂMETROS NEUROBIOLÓGICOS E PSICOSSOCIAIS NO SEU TRATAMENTO

ISABEL MARIA BOAVISTA VIEIRA MARQUES BRANDÃO
TESE DE DOUTORAMENTO APRESENTADA
À FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO EM
MEDICINA

ORIENTADOR:

Prof. Doutor Rui Coelho

Professor Associado com Agregação

Diretor do Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

COORIENTADORA:

Prof. Doutora Maria Conceição Calhau

Professora Auxiliar com Agregação

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor
Apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

“ A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação”
Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto
Decreto nº 19337, de 29 de janeiro de 1931 – Art.º 48º ¶ 3º

Júri da Prova de Doutoramento

Presidente: Reitor da Universidade do Porto

Vogais: Doutor Daniel José Branco de Sampaio

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Doutora Maria Dulce Cordeiro Madeira

Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Doutor Rui Manuel de Almeida Mota Cardoso

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Doutor Rui Manuel Bento de Almeida Coelho

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Orientador da Tese

Doutor Carlos Manuel Braz Saraiva

Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Corpo Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Professores Catedráticos Efetivos

Doutor Alberto Manuel Barros da Silva
Doutor Altamiro Manuel Rodrigues Costa Pereira
Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira
Doutor Daniel Filipe Lima Moura
Doutora Deolinda Maria Valente Alves Lima Teixeira
Doutor Francisco Fernando Rocha Gonçalves
Doutora Isabel Maria Amorim Pereira Ramos
Doutor João Francisco Montenegro Andrade Lima Bernardes
Doutor Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira
Doutor José Agostinho Marques Lopes
Doutor José Carlos Neves da Cunha Areias
Doutor José Eduardo Torres Eckenroth Guimarães
Doutor José Henrique Dias Pinto de Barros
Doutor José Manuel Lopes Teixeira Amarante
Doutor José Manuel Pereira Dias de Castro Lopes
Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões
Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana Vasconcelos
Doutora Maria Amélia Duarte Ferreira
Doutora Maria Dulce Cordeiro Madeira
Doutora Maria Fátima Machado Henriques Carneiro
Doutora Maria Leonor Martins Soares David
Doutor Patrício Manuel Vieira Araújo Soares Silva
Doutora Raquel Ângela Silva Soares Lino
Doutor Rui Manuel Almeida Mota Cardoso
Doutor Rui Manuel Lopes Nunes

Professores Catedráticos Jubilados ou Aposentados

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares
Doutor Abel Vitorino Trigo Cabral
Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor António Augusto Lopes Vaz
Doutor António Carvalho Almeida Coimbra
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga
Doutor António Germano Pina Silva Leal
Doutor António José Pacheco Palha
Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira
Doutor Belmiro dos Santos Patrício
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis
Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão
Doutor Cassiano Pena de Abreu e Lima
Doutor Daniel Santos Pinto Serrão
Doutor Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira
Doutor Fernando Tavarela Veloso
Doutor Francisco de Sousa Lé
Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de Menezes
Doutor José Carvalho de Oliveira
Doutor José Fernando Barros Castro Correia
Doutor José Luís Medina Vieira
Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra
Doutor Luís Alberto Martins Gomes de Almeida
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa
Doutora Maria da Conceição Fernandes Marques Magalhães
Doutora Maria Isabel Amorim de Azevedo
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Valdemar Miguel Botelho dos Santos Cardoso
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald
Doutor Álvaro Jerónimo Leal Machado de Aguiar
Doutor Manuel António Caldeira Pais Clemente
Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares

Aos meus pais *in memoriam*

Ao António, meu marido

Ao António, meu filho

À Mariana e ao Manuel

Aos meus irmãos e sobrinhos

Agradecimentos

Decorridos vários anos de prática clínica e de ensino da psiquiatria, foi fundamental para conseguir finalizar este projeto, o meu relacionamento com o principal responsável pela sua elaboração, o Professor Doutor Rui Coelho. Sempre me incentivou a que consolidasse a minha dedicação à docência com este trabalho de investigação. Transmitiu confiança, sabedoria, solidez e determinação. Tem sido inexcedível na disponibilidade, encorajamento e apoio. O meu reconhecido, imenso e especial agradecimento.

À Professora Doutora Conceição Calhau, como coorientadora da minha tese, agradeço a preciosa ajuda científica na partilha de conhecimentos. Sem esta colaboração não teria conseguido os resultados que obtive.

A minha história no âmbito da investigação decorre do contacto, apoio e suporte de investigadores e amigos que me acompanharam e a quem não me cansarei de agradecer. Incluo neste grupo a equipa de investigação em perturbações do comportamento alimentar da Universidade do Minho, particularmente o Professor Paulo Machado e a Professora Eva Conceição.

À Professora Doutora Maria Augusta Vieira-Coelho agradeço o acolhimento, a paciência, a dádiva de cultura científica, o incentivo e a amizade. As Professoras Sandra Torres e Maria Xavier Araújo, Bárbara César Machado e Sónia Gonçalves têm sido para mim, um exemplo de trabalho e amizade que não esquecerei.

Ao Professor Doutor António Bastos-Leite agradeço a dedicação e iniciativa para partilhar conhecimento.

A investigação é para mim, um complemento do exercício da clínica e da docência e por tal razão não posso deixar de agradecer a quem primeiro me convidou para ensinar psiquiatria, o Professor Fernandes da Fonseca, in memoriam, e com quem dei os primeiros passos na psiquiatria, o meu grande amigo Dr. José Manuel Duarte Geada.

Agradeço de modo muito especial ao Dr. António Roma-Torres, que identifico como meu mestre no trabalho com as perturbações do comportamento alimentar, o entusiasmo, a sagacidade e a disponibilidade ao longo de tantos anos em que partilhamos as situações clínicas, e as estratégias de intervenção sistémica.

Do Professor Doutor Rui Mota Cardoso quero registar como foi importante para o meu enriquecimento pessoal.

Muito obrigada pela colaboração, a todos os colegas da Clínica de Psiquiatria e Saúde Mental, particularmente à equipa da Unidade de Psiquiatria do Jovem e da Família Unidade que chefiou desde 2007, e ao grupo de docentes da Unidade Curricular de que faço parte desde 1988.

Agradeço aos colegas de cirurgia, endocrinologia e nutrição do Centro de Elevada Diferenciação para o Tratamento Cirúrgico da Obesidade Mórbida do Centro Hospitalar de S. João, a quem tantas vezes solicitei colaboração para este trabalho de investigação. Muito obrigada, ao Dr. John Preto, à Dr^a Cristina Teixeira, nutricionista, e ao Professor Diogo Pestana que foram incondicionais na ajuda para viabilizar o trabalho realizado.

Sem a colaboração dos Técnicos Administrativos e Auxiliares do Centro Hospitalar de S. João e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, particularmente da disponibilidade e amizade da Sr^a D. Cristina Moura teria sido mais difícil chegar a finalizar este projeto.

Agradeço aos doentes terem colaborado nesta investigação, prometo que vou continuar a fazer sempre o melhor para lhes ser útil, integrando na prática clínica a aprendizagem e os resultados deste trabalho.

A Família e amigos, estiveram sempre presentes. Muito do tempo e dedicação a este projeto foram partilhados com eles. Quero agradecer-lhes a paciência, o carinho, o encorajamento e a atenção que me dedicaram. Ao longo destes anos, o meu marido o meu filho e a Mariana, ajudaram sem condições, confiaram, não desistiram de acreditar.

Muito obrigada a todos.

ÍNDICE

Resumo	15
Abstract	17
Introdução	19
O corpo sujeito de mudança	23
Obesidade mórbida e psicopatologia	25
Obesidade mórbida, cirurgia bariátrica e alterações metabólicas	28
Obesidade mórbida, psicopatologia e poluentes orgânicos persistentes	31
Obesidade, as perturbações do comportamento alimentar e a catecol-O-metiltransferase (COMT)	32
Obesidade mórbida, as perturbações do comportamento alimentar e os endocanabinóides	33
Objectivos	35
Capítulo I - A importância de variáveis psicológicas, bioquímicas e ambientais no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida	37
<i>A psychiatric perspective view of bariatric surgery patients (Artigo 1)</i>	39
<i>Metabolic profile and psychological variables after bariatric surgery: Association with weight outcomes (Artigo 2)</i>	49
<i>Diabetes Mellitus tipo 2, depressão e alterações do comportamento alimentar em doentes submetidos a cirurgia bariátrica (Artigo 3)</i>	57
<i>Endocrine disruptors levels and mental health profile in patients undergoing bariatric surgery (Artigo 4)</i>	65
Capítulo II – As perturbações do comportamento alimentar, o sistema de recompensa e a regulação do apetite	93
<i>Catechol-O-methyltransferase activity in erythrocytes from patients with eating disorders (Artigo 5)</i>	95
<i>Plasma levels of N-acyletanolamines in patients with feeding and eating disorders (Artigo 6)</i>	105

Discussão	127
Limitações e perspectivas para a investigação futura	140
Conclusões	143
Bibliografia	145
Anexos	157
Figura 1	
Figura 2	
Figura 3	
Escalas de Avaliação Psicométrica	

Lista de abreviaturas, siglas, acrónimos

AEA: anandamida

2- AG: 2-araquidonilglicerol

BE: *binge eating*

CB1: recetor dos canabinoides

CB2: recetor dos canabinoides

COMT: catecol-O-metiltransferase

IMC: índice de massa corporal

LAGB: *laparoscopic adjustable gastric band*

HDL-C: *hight density low cholesterol*

NAE: N-aciletanolaminas

OEA: oleoiletanolamina

PEA: palmitoiletanolamina

POPs: poluentes orgânicos persistentes

RYGB: *roux-en y gastric bypass*

SNC: sistema nervoso central

TG: triacilglicerídeos

Resumo

A obesidade, é atualmente um problema social complexo, muitas vezes reduzido a variáveis controláveis e medidas, em que o corpo é o objeto de instrumentalização.

Dedicamo-nos ao estudo do seu tratamento numa fase em que as condições morfológicas são mórbidas, pela quantificação em peso corporal, pela condição metabólica, pela dificuldade nas mudanças de hábitos de vida e a indicação cirúrgica é, internacionalmente reconhecida como o tratamento mais eficaz. Assim sendo, propusemos uma abordagem integradora de variáveis, metabólicas, psicológicas, ambientais e neurobiológicas em doentes candidatos ou submetidos a cirurgia bariátrica.

A grande maioria destes doentes padece de um elevado número de co-morbilidades médicas e/ou psiquiátricas, a cirurgia da obesidade permite melhoria da situação metabólica, particularmente da diabetes *mellitus* tipo 2, do comportamento alimentar, e do humor. Para o sucesso deste procedimento é necessária uma equipa multidisciplinar e a colaboração persistente e ativa do indivíduo nas mudanças a efetuar ao longo do tempo.

Nos nossos estudos, encontramos em doentes submetidos a cirurgia da obesidade há mais de dois anos, uma associação positiva dos valores aumentados dos triacilglicerídeos com patologia alimentar, sofrimento psicológico e depressão. Valores mais baixos da forma HDL do colesterol foram associados a níveis mais altos de depressão. A percentagem de peso em excesso que foi perdida foi independentemente associada a menor patologia alimentar e a mais baixos valores de triacilglicerídeos e de hemoglobina glicada.

A evolução, após pelo menos dois anos de cirurgia bariátrica, mostrou que as variáveis de comportamento alimentar e a depressão que foram avaliadas no período pré-cirúrgico não contribuíram de forma significativa para a perda de peso. Os doentes melhoraram da diabetes tipo 2. À menor perda de peso pós-cirúrgica associaram-se a diabetes tipo 2, a depressão e a patologia do comportamento alimentar.

A monitorização dos comportamentos alimentares na sequência do tratamento cirúrgico da obesidade é uma prática que poderá evitar novo aumento do peso corporal e favorecerá a melhoria metabólica e da saúde em geral.

O controlo da ingestão alimentar e do balanço energético do corpo não pode ser apenas abordado na vertente do procedimento para reduzir peso corporal, é necessário integrar as particularidades morfológicas do corpo com o metabolismo, a psicologia, a influência do ambiente e o SNC.

A poluição ambiental, na medida das características de constituintes de certos alimentos e a existência de POPs deve ser reconhecida como um agente que não só desencadeia ou reforça a obesidade pelo seu efeito no metabolismo, como pela interferência no comportamento. Numa amostra de mulheres candidatas a cirurgia bariátrica, encontramos concentrações plasmáticas de poluentes orgânicos persistentes que se correlacionaram negativamente com os valores de impulsividade não-planeada, imagem corporal e patologia do comportamento alimentar.

O âmbito das N-aciletanolaminas, particularmente a OEA e a PEA pelo seu efeito regulador na ingestão alimentar e no controlo metabólico, ou a modulação da atividade da COMT, enzima inactivador da dopamina pela interferência a nível da recompensa com a ingestão dos alimentos, são potenciais alternativas farmacológicas para o tratamento das perturbações do comportamento alimentar, particularmente dos comportamentos de ingestão de quantidades excessivas de alimentos.

Abstract

Nowadays obesity is a social complex problem, many times reduced to manageable and measured variables in which body is the object of instrumentalization.

We have studied its treatment in a phase in which the morphological conditions are morbid, by the quantification in corporal weight, the metabolic condition and the difficulty in lifestyle changes, the surgical procedure is internationally recognized as the best efficient treatment. This way we proposed an integrated approach of metabolic, psychological, environmental and neurobiological variables approach in candidates or patients undergoing to a bariatric surgery.

Most of these patients suffer from a high number of medical and/or psychiatric co-morbidities and the obesity surgery allows improved metabolic condition, particularly type 2 diabetes, feeding behaviour and mood. For the success of this procedure a multidisciplinary team is required and the persistent and active collaboration of patients in the changes to be done for long time.

In our studies we found in patients undergoing obesity surgery for over two years, a positive association of increased levels of triacylglycerides with food pathology, psychological suffering and depression. Lower values of HDL cholesterol were associated with higher levels of depression. The percentage of weight in excess that was lost was independently associated to a minor eating pathology and to lower values of triacylglycerides and of glycated hemoglobin.

The evolution after at least two years of bariatric surgery showed that the variables of eating behavior and depression that were assessed in the pre-surgical period didn't contribute significantly to weight loss. Patients improved type 2 diabetes. To a minor loss of the pos-surgical weight were associated to type 2 diabetes, depression and pathology of eating behaviour.

The monitoring of eating behaviour following the surgical treatment of obesity is a practice that can prevent further increase in body weight and will foment a metabolic and overall health improvement.

The control of food intake and energy balance of the body can not only be addressed in the side of the procedure to reduce body weight, it is also necessary to integrate the morphological particularities of the body with its metabolism, psychology, influence of the environment and the CNS.

The environmental pollution, concerning to the characteristics of certain food constituents and the existence of POPs should be recognized as an agent that not only

enhances or triggers obesity in its effect on the metabolism but also by the interference in behaviour. In a sample of women candidates to a bariatric surgery we found plasmatic concentrations of organic persistent pollutants that were negatively correlated with non-planned impulsivity, body image and eating behaviour disorder.

In the field of the N-acyletanolamines, particularly, the OEA and the PEA by their regulatory effect in food intake and metabolic control, or the modulation of COMT activity, inactivating enzyme of dopamine by the interference at the level of reward with the food intake, are potential pharmacological alternatives for the treatment of eating disorders, particularly the eating behaviour of excessive intake of food.

Introdução

O corpo está a tornar-se a imagem do mundo (1)

A dedicação a este tema vem de há muito e por isso sofreu algumas mudanças ao longo do tempo. Tem sido um percurso sobretudo clínico e de investigação que decorre na sequência do interesse pelas patologias do comportamento alimentar. Desde a grave sub - nutrição consequente da restrição alimentar dos doentes com anorexia nervosa às alterações psicológicas de quem com obesidade mórbida se submete a intervenção cirúrgica para conseguir diminuir o peso corporal, alterando o comportamento alimentar e os seus hábitos de vida a partir de mudanças no próprio corpo.

O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida é um grande desafio para um profissional de saúde mental. Como pode um psiquiatra intervir num processo em que é preciso compatibilizar a mudança morfológica da atitude cirúrgica com alterações comportamentais, e de perceção do corpo? Alterações, que exigem motivação, tempo, treino e que para o doente já se terão reconhecido como ineficazes. Atendendo a que na obesidade mórbida, só a cirurgia bariátrica está reconhecida como um procedimento com resultados significativos de perda de peso e melhoria das comorbilidades, poder-se-á esperar do psiquiatra um trabalho de colaboração na equipa terapêutica no sentido de consolidar a importância de cada doente ser acompanhado com adequada integração corpo/mente, como um todo que simultaneamente é único.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), registou-se nos EUA, e ao longo das últimas três décadas, um aumento significativo da prevalência da obesidade na idade adulta. Estudos de projeção relativos a este assunto apontam para valores de prevalência de obesidade nos EUA de 30% e 40% respetivamente em 2015 e 2025.

A obesidade é um problema de Saúde Pública. Na Europa, a obesidade afeta 10-25% da população do sexo masculino e 10-30% da população feminina. (2) Atualmente está estimado que mais de metade da população da Europa tem excesso de peso ou obesidade. (3)

Em relação à idade pediátrica e tendo como fonte o relatório da *International Obesity Task Force – Childhood Group* para a OMS de 2004 a prevalência mundial de sobrepeso e obesidade para crianças e adolescentes (5-17 anos) é respetivamente de 10% e de 2-3%. (4)

Em Portugal cerca de 30% das crianças entre os 7 e os 11 anos sofrem de excesso de peso. 14,5% dos homens adultos apresentam um IMC superior a 30, enquanto 31,9%

das mulheres adultas têm um IMC também superior a 30 (*European Association for the Study of the Obesity*, 2005)

Segundo o relatório “Portugal Alimentação Saudável em números 2014”, da Direção Geral de Saúde, em Portugal existe um milhão de obesos e 3,5 milhões de pré-obesos.

A obesidade é definida pela OMS como uma doença cuja característica principal é o excesso de gordura corporal acumulada de modo a poder atingir proporções que afetem a saúde.

O diagnóstico pode ser feito através do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) que se determina dividindo o peso corporal em kilogramas pelo quadrado da estatura em metros. Apesar das limitações, o IMC possibilita de modo objetivo e rápido identificar se um indivíduo adulto tem baixo peso, peso normal ou excesso de peso.

Segundo a OMS há excesso de peso quando o IMC é superior ou igual a 25, obesidade se o IMC é superior ou igual a 30 e obesidade mórbida se o IMC é igual ou superior a 40 ou se superior a 35 com co-morbilidade associada.

A patogénese da obesidade é multifatorial e os fatores que determinam o seu desenvolvimento não são, ainda, suficientemente conhecidos. Estima-se que a componente genética possa corresponder de 24 a 40% da variação do IMC. (5) (6) O comportamento alimentar e os hábitos de vida sedentários ao interferir em genes vulneráveis são determinantes para o aumento de peso corporal. A obesidade pode ser considerada um problema ambiental, em que os genes “poupadores”, na sequência de anos de relativa fome e perante um ambiente de alimentos em demasia, otimizam a assimilação e conservação de energia. (7)

É uma das doenças mais prevalentes. A sua importância tem, sobretudo, a ver com a constatação de que a obesidade é um fator de risco para muitos outros problemas de saúde. (8) De 1989 a 2009 nos EUA, o número de pessoas com IMC superior a 40 ou a 50 quadruplicou e quintuplicou respetivamente, com as resultantes mudanças no corpo e metabolismo. (9)

A obesidade é considerada um fator de risco para doenças médicas graves como a doença coronária, a diabetes tipo 2, a asma, a apneia do sono, a osteoartrite do joelho, a hipertensão arterial, e algumas doenças oncológicas. A obesidade tem, também, estado relacionada com aumento de depressão *major*, tentativas de suicídio e ideação suicida nas mulheres. (10)

Trata-se de uma situação clínica com elevada morbilidade e mortalidade que determina uma abordagem terapêutica com o objetivo da redução do peso corporal, melhoria das co-morbilidades associadas e, conseqüentemente, da qualidade de vida. (11)

A obesidade mórbida constitui uma síndrome complexa com causas e consequências orgânicas e em que o comportamento alimentar não cumpre as características de um comportamento saudável.

Um tratamento médico com o objetivo da mudança do comportamento alimentar e dos hábitos não saudáveis deve ser a primeira opção terapêutica; no entanto, a taxa de insucesso deste tratamento em obesos mórbidos (IMC superior a 40 ou a 35 com doenças médicas associadas) é extremamente elevada, estimando-se em cerca de 90% das situações clínicas. (12) O tratamento cirúrgico é a alternativa com melhores resultados, porém com riscos de complicações a curto, médio e longo prazo, o que exige uma avaliação criteriosa e um acompanhamento clínico persistente e adequado.

A falência do tratamento conservador em promover a desejável redução do peso corporal é um pré-requisito para o tratamento cirúrgico na obesidade mórbida. Da maior parte destes tratamentos convencionais não resultam, habitualmente, reduções de peso apreciáveis e que persistam duradouramente no tempo.

Nas situações de obesidade mórbida os procedimentos cirúrgicos oferecem uma alternativa viável e até, potencialmente, mais económica. (13) (14) Embora o tratamento cirúrgico não incida na causa da obesidade mórbida é uma intervenção eficaz que resulta em 40-60% de redução do excesso de peso. (15) Este sucesso não deve incluir apenas a perda de peso ou a redução da co-morbilidade médica mas também a melhoria das variáveis psicossociais do comportamento alimentar e da qualidade de vida em geral.

Muitos investigadores enfatizam que o procedimento cirúrgico para o tratamento da obesidade deverá ser restrito aos doentes com obesidade mórbida e num modelo de tratamento multidisciplinar médico, cirúrgico, nutricional, psiquiátrico e psicológico. (16)

Na seleção dos candidatos a cirurgia bariátrica os profissionais de saúde mental são envolvidos, desejavelmente num trabalho de equipa com o objetivo de identificar alterações psiquiátricas que possam inviabilizar a compreensão do tratamento ou que determinem a intervenção terapêutica quer antes da cirurgia quer na continuidade do processo.

A grande perda de peso, por vezes drástica, e a redução dos riscos médicos que habitualmente os doentes experimentam na sequência da intervenção cirúrgica são acompanhadas de mudanças psicossociais igualmente notáveis. (17) (18)

A literatura tem mostrado de modo consistente que na obesidade mórbida a cirurgia bariátrica é um método eficaz para a redução do peso corporal. No entanto, há situações clínicas em que a resposta à cirurgia não é positiva e passados alguns anos da cirurgia os doentes aumentam novamente de peso. (19) Embora a perda de peso seja

um dos critérios mais usado para a avaliação da eficácia da cirurgia bariátrica, não é garantido que quanto mais peso se perca melhor, nem que ter perdido menos peso do que o desejado seja necessariamente pior. A integração da evolução do peso, a reversibilidade dos componentes metabólicos, a melhoria dos sintomas psiquiátricos e a integração social pode ser considerada como marcador de eficácia deste tipo de tratamento.

O corpo sujeito de mudança

Têm vindo a aumentar os estudos em que é explorada a perspetiva da primeira pessoa nas mudanças que se sucedem ao tratamento cirúrgico da obesidade. *Bochieri, Meana and Fisher* abordam esta cirurgia como um renascimento e transformação para uma melhoria, que não é isenta de dificuldades e tensões resultantes das experiências vivenciadas. (20)

As mudanças corporais e sua integração na identidade de cada um passam a definir uma nova fase da vida. O conceito de identidade, definido por *Erikson* como um sentimento subjetivo de consolidada uniformidade e continuidade, simultaneamente pessoal e cultural, valoriza a importância dos fatores socio-culturais. A identidade que é para este autor um problema universal, complexo para ser apreendido, por se tratar de um processo localizado no âmago do indivíduo e, simultaneamente, no núcleo central de uma pessoa coletiva. (21)

Para Coimbra de Matos a identidade é referida como construção eminentemente pessoal e que corresponde ao resultado de diversas tarefas identificatórias. Salienta também que sem colocar de parte a identidade biológica e o programa genético é necessário ter em conta o meio ambiente afetivo (humano e sociocultural) que permite ao indivíduo a capacidade para proceder a modelações e transformações específicas no sistema relacional em que convive. O próprio é um criador ativo de si mesmo, desejavelmente em maior grau do que é construído pelos outros. Mas é sempre na relação biunívoca, intra e intersubjetivamente que o indivíduo se conhece e reconhece. (22) (23)

As dificuldades em conseguir redução de peso pelas mudanças no comportamento alimentar ou nos hábitos de vida, são muito frequentes e podem ter a ver com o facto de existir uma perda de significado para tal mudança, perda esta, que aponta para a ambiguidade do corpo, que é a dupla experiência de ser e de se ter um corpo. Para *Merleau-Ponty* nós somos o nosso corpo, estamos e percebemos o mundo através dele. (24)

Uma pessoa pode comer não só por ter fome, mas também pelo gosto do paladar, por ser hora de refeição, por gostar da companhia, ou para atenuar a ansiedade ou a tristeza. Estas sensações só muito poucas vezes são identificadas pelo próprio e implicam uma dedicação a conhecer-se em relação ao que sente, como age e ao seu lugar entre quem e o que o rodeia. Identificar estas diferenças é um passo importante de um processo longo para mudar o comportamento alimentar. Atualmente, somos confrontados com uma forte pressão sobre o corpo. A fronteira vida/morte ou corpo/alma tem sido revertida para um permanente trabalho sobre a vida, sugerindo a crescente integração dos corpos pela técnica. O corpo está a tornar-se a imagem do mundo. (1) Para os doentes com obesidade mórbida sujeitos a cirurgia bariátrica as

dificuldades com a alimentação podem tornar-se um problema grave nas suas vidas. São alterações que não são necessariamente corrigidas com a cirurgia, pelo que o conhecimento de fatores neurobiológicos e psicossociais pode contribuir de modo significativo para a melhoria do estado de saúde destes doentes. O corpo sujeito a complexas mudanças deve ser objeto de estudo e compreensão. (25)

A complexidade das experiências relativas ao comportamento alimentar e ao corpo é muitas vezes subestimada e referida a um registo linear de controlo de peso, desejo para o conseguir ou de hábitos ou práticas relacionadas com a saúde. (26)

Na fenomenologia, abordagem filosófica da experiência humana em que é valorizado o significado individual da experiência, *Merleau- Ponty* considera o corpo humano como alicerce da existência e inseparável do ambiente socio-cultural. A perspetiva do corpo na primeira pessoa é essencial, assim como uma atitude ativa e integrada no contexto de vida de cada um. O corpo não é apenas um objeto, é a base dos nossos sentidos, de como nos percebemos, situamos e interagimos. O pensamento e os comportamentos da vida diária são competências ancoradas no corpo. (24)

Para o pensamento moderno o corpo humano, embora natural, não é da ordem da natureza e é aí que se distingue da vida animal. Ele nasce ligado à razão e à cultura. (27) Muitas vezes o corpo é visto como um objeto biológico separado do indivíduo que apreende o seu corpo. É assumido que o indivíduo seja capaz de perceber o seu próprio corpo objetivamente e mais ou menos fielmente, da mesma maneira que perceberá um objeto inanimado com as mesmas dimensões. (28)

Passam-se muitos anos em que memórias de ser estigmatizado por peso excessivo estão profundamente enraizadas. A sociedade estigmatiza as pessoas com obesidade como vivendo fora de controlo, fracas, relutantes ou não disponíveis para a mudança, estabelecendo-se uma perspetiva de vida de falhanço do corpo e de si próprios. (29) Quando a proposta de tratamento é cirúrgica a expectativa de baixar o peso é mais comprometedora para garantir o sucesso, mas se depois da cirurgia o peso aumenta ou não se alcançam resultados significativos para a saúde e para a vida a situação é de duplo fracasso ou insuficiência, uma outra experiência e nova imagem de perda de controlo. (30) (31)

Obesidade mórbida e psicopatologia

Há um grupo significativo de obesos que vivem de modo sintónico com a sua situação, comem porque gostam de comer, não desejam privar-se do prazer que têm com a comida e assumem os riscos do seu comportamento alimentar. Podem estar implicados nestes comportamentos fatores culturais e educacionais. São pessoas que procuram tratamento apenas depois de surgirem consequências físicas da sua obesidade. Outros apresentam sintomas psicológicos, depressivos ou ansiosos na sequência de desvalorização pessoal e conflitualidade em lidar com o seu corpo. *Black* e colaboradores, identificam nos doentes com obesidade grave uma maior vulnerabilidade para as perturbações depressivas associadas, muito frequentemente, a sentimentos negativos sobre si próprios e de culpabilidade. (32)

Num estudo com indivíduos com obesidade mórbida e propostos para cirurgia bariátrica foi constatado que nos familiares em primeiro grau se encontrava aumento de psicopatologia, antecedentes de depressão, perturbação de personalidade do tipo antissocial e outras doenças psiquiátricas o que aponta para a doença psiquiátrica nos próprios obesos poder ser atribuída a fatores ambientais e/ou genéticos. (33)

Há autores que negam uma maior prevalência de perturbações psiquiátricas nos doentes obesos (34), mas na obesidade grave ou mórbida, para a maioria dos autores, é clara a associação a uma maior incidência de psicopatologia. (32) (35 a 37)

A obesidade pode relacionar-se com a patologia aditiva. *Chalmers* e colaboradores encontram as mesmas características de personalidade (impulsividade e dependência) em indivíduos com abuso de álcool e obesidade mórbida. Estes autores referem que os doentes com obesidade mórbida apresentam um comportamento semelhante ao dos doentes com adições. (34) (38)

Em doentes em fase pré-operatória da cirurgia bariátrica foram identificadas prevalências aumentadas de perturbações do humor, da ansiedade, de bulimia, de dependência de tabaco e de perturbações da personalidade em comparação com os valores encontrados na população em geral.(12) Taxas elevadas de morbilidade psiquiátrica em obesos mórbidos em fase pré-operatória foram também descritos por *Guisado* e colaboradores em 2001 que, de acordo com os critérios de diagnóstico da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), identificaram pelo menos uma perturbação psiquiátrica em 40% da amostra estudada.

A sensação de perda de controlo para a quantidade de comida a ser ingerida ocorre com alguma frequência nos doentes com obesidade mórbida. Num estudo de indivíduos com obesidade mórbida 50% de mulheres e 30% dos homens apresentavam comportamentos de perturbação alimentar compulsiva ou *Binge Eating* (BE) com

sensação de perda de controlo mas só metade destes cumpriam os critérios do DSM-IV para perturbação alimentar compulsiva. (39)

Nos doentes com obesidade mórbida as perturbações do comportamento alimentar mais frequentes são as compulsões alimentares acompanhadas, ou não, de manobras compensatórias para controlo do peso e as alterações da imagem corporal. Num estudo com doentes em fase pré-operatória, 47% dessa população apresentava perturbação alimentar compulsiva, 22% dos doentes tinham uma forma sub-clínica desta perturbação alimentar e 30,6% perturbação alimentar compulsiva noturna. (12) A síndrome de ingestão noturna, caracterizada por anorexia matutina, hiperfagia noturna e insónia está muitas vezes associada à obesidade e apresenta uma prevalência de cerca de 1,5 % na população em geral. Rand e colaboradores (1997) encontraram 27% da síndrome de ingestão noturna numa população de obesos propostos para cirurgia bariátrica. (40)

Os doentes com perturbação alimentar compulsiva têm, habitualmente, auto-estima mais baixa, preocupação excessiva com a imagem corporal e com o peso, e maiores índices de psicopatologia que os doentes obesos sem esta perturbação.

A perda de peso obtida na sequência da cirurgia bariátrica pode melhorar a imagem corporal mas pode também determinar dificuldades na adaptação às mudanças no corpo sobretudo quando há reduções de grande quantidade de peso.

A avaliação das alterações da imagem corporal em doentes obesos, antes e depois de terem sido submetidos a cirurgia bariátrica, e que conseguem uma situação de peso estável e normalizada revela que alguns aspetos das alterações da imagem corporal estão intrinsecamente relacionados com o facto de existir peso excessivo; outros aspetos refletem emoções e sentimentos que são parcialmente independentes quer do peso quer da forma corporal. (41)

As repercussões das mudanças físicas na vida sexual dos obesos sujeitos a cirurgia bariátrica têm sido objeto de poucos estudos com carácter científico robusto. A esperança de que a vida sexual possa vir a melhorar, foi num trabalho de *Camps* e colaboradores (1996), uma das motivações encontradas em 14 % dos doentes propostos para tratamento cirúrgico. (42) É controverso que a nível conjugal a vida sexual melhore, pois alguns autores referem que após a cirurgia, a perda de peso é associada a aumento da assertividade das mulheres o que pode desencadear disfunção e insatisfação conjugal. Num trabalho de revisão, *Herpetz* em 2003 conclui que a perda de peso pós cirúrgica tem um impacto positivo no companheiro e na sexualidade. (43) Acontece frequentemente que o excesso de pele que decorre do emagrecimento acentuado no período pós-cirúrgico constitui um problema para a vivência da sexualidade. (44) Muitas vezes o tempo que decorre entre a perda de peso e a correção do excesso de pele e tecidos subcutâneos no período pós-operatório, pela

cirurgia plástica é um dos maiores obstáculos para possibilitar a aprendizagem para lidar com as mudanças no corpo.

A relação da co-morbilidade psiquiátrica presente na fase pré-operatória com os resultados da cirurgia bariátrica pode ser melhor avaliada, interpretada e valorizada através de estudos preferencialmente longitudinais. Nesses estudos, geralmente os autores tentam correlacionar a presença de um diagnóstico psiquiátrico prévio com dados clínicos como a perda de peso, as complicações clínicas e/ou psiquiátricas após a cirurgia e as mudanças que possam ocorrer na qualidade de vida e no funcionamento psicossocial. (45)

Obesidade mórbida, cirurgia bariátrica e alterações metabólicas

Os mecanismos por meio dos quais a cirurgia bariátrica conduz a perda de peso podem incluir má-absorção de nutrientes, aversão à comida, diminuição da ingestão, alteração do metabolismo ou à combinação de qualquer destes. No entanto, todos os procedimentos cirúrgicos para tratamento da obesidade incluem alguns efeitos de restrição alimentar, uma vez que limitam a quantidade de alimentos que o doente pode ingerir. (46) Um dos resultados obtido é a precocidade da saciedade, imediatamente na sequência de ser ingerida uma pequena quantidade de alimentos.

O primeiro modelo de procedimento cirúrgico empregue com o objetivo de perder peso foi há cerca de cinquenta anos, o *bypass* jejunoileal (47), que foi abandonado pelas inúmeras complicações consequentes da grave má-absorção dos nutrientes. A segunda geração foi representada pelas gastroplastias com efeito sobretudo restritivo e não tanto mal-absortivo, mas a quantidade de peso perdida é menor do que a desejável e frequentemente os doentes voltam a ganhar peso. (48)(49) Posteriormente, em 1969, surge o *bypass* gástrico com efeitos restritivo e mal-absortivo. O tipo de *bypass* gástrico *Roux-en-Y*, (*RYGB-Roux-en Y Gastric Bypass*) com desvio ou retirada de parte do intestino, particularmente do duodeno ou do jejuno proximal, evita o refluxo biliar e altera também as características endócrinas e de absorção do intestino, sendo considerado um procedimento de tipo misto.

Recentemente os procedimentos mais comuns são efetuados por via laparoscópica causam menos dor, menos infeções e com menor tempo de internamento hospitalar. Surge entretanto a banda gástrica (*LAGB-Laparoscopic Adjustable Gastric Band*), que é colocada à volta do estômago, reduz bastante a quantidade de alimentos que a cada momento pode ser ingerida, resultando num efeito restritivo. (50) Outras formas de cirurgia foram introduzidas, como o desvio biliopancreático com muitos problemas de má-absorção, e que é usado em obesidades mais graves. (51) O *sleeve* gástrico, em que se retira parte do estômago e a porção que se mantém é como que uma continuidade da forma do esófago, foi originalmente usado em obesidades mais graves, em que era necessário reduzir o tempo de cirurgia e de anestesia, e num segundo tempo far-se-ia nova intervenção. (52) Entretanto, ao concluir que se obtém significativa perda de peso passou a ser outra das opções cirúrgicas para redução do peso corporal.

As complicações, embora pouco frequentes, podem ocorrer num tempo próximo da intervenção cirúrgica, sob a forma de infeções, hemorragias, traumatismo de algum órgão, complicações anestésicas ou numa fase mais tardia com infeções, hérnias, e obstruções do intestino, entre outras. Do ponto de vista nutricional e sobretudo nos doentes submetidos a *RYGB-pass* podem desenvolver deficiências em vitamina A,

B12, B1, D, ácido fólico, magnésio, cálcio e ferro, entre outras, que deverão ser repostas por suplementação. (53) (54)

A própria cirurgia tem riscos e numa meta-análise a taxa de mortalidade no pós-operatório de cirurgia de *RYG*bypass foi de 1%; e, 10-20% dos doentes apresentavam graves complicações e efeitos secundários, como vômitos e *dumping* (náuseas, vômitos, inchaço e dificuldade em respirar) na sequência de rápido esvaziamento gástrico. (55) (56) O trabalho a efetuar na identificação de variáveis que possam prevenir estas complicações pode ser considerado muito útil e necessário para um melhor prognóstico. Contudo, os estudos que têm avaliado quer preditores psicossociais quer demográficos em relação aos procedimentos cirúrgicos não têm sido conclusivos. Os doentes que não ajustam o seu comportamento alimentar e os seus hábitos de vida depois da intervenção cirúrgica, podem sofrer graves efeitos adversos.

A escolha do tipo de procedimento cirúrgico depende da condição médica do doente, e da sua preferência após lhe terem sido explicadas as características de cada um deles.

A propósito das razões que motivam a procura de um tratamento cirúrgico para a obesidade foram encontrados valores de 52% para as razões médicas, 16% para as limitações físicas e 32% dos doentes admitiam razões de aparência ou incómodo social. (57)

Na obesidade mórbida com os elevados valores de IMC a taxa de mortalidade está aumentada devido ao maior risco de doenças médicas. Surgem complicações metabólicas como diabetes tipo 2, hipertensão arterial, aumento dos valores de triacilglicerídeos, colesterol e outras dislipidemias. O aumento da tensão abdominal pode desencadear o aparecimento de hérnias, incontinência urinária, refluxo gastro-esofágico, aumento do risco de doença cardiovascular, incluindo doença coronária e insuficiência cardíaca, problemas respiratórios como a síndrome de apneia de sono, disfunção hormonal resultando em amenorreia e infertilidade, osteoartrites, aumento do risco para o aparecimento de doenças oncológicas, do seio, útero, cólon e próstata. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias estão também associados com o risco de doenças cardiovasculares e progressiva falência hepática com possível evolução para cirrose. (58 a 64)

A cirurgia bariátrica pode trazer considerável redução de peso e melhoria, ou até cura de sintomas como hiperlipidemia, apneia de sono ou hiperglicemia (65 a 67). Há vários estudos em que tem sido mostrada a redução da mortalidade em doentes submetidos a cirurgia bariátrica. (68 a 70)

Os doentes submetidos a cirurgia bariátrica apresentam um considerável número de componentes da síndrome metabólica que segundo a *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI), é definido por

aumento de triacilglicerídeos (TG), baixo valor de colesterol (HDL-C), hipertensão arterial, aumento da glicose em jejum e do perímetro abdominal. (71) A maior parte dos estudos constata a melhoria desta síndrome após a cirurgia bariátrica. (72) (73)

De facto, está em causa uma mudança relativamente abrupta, no metabolismo de um corpo que tem muitos anos de adaptação a um peso excessivo e a uma enorme quantidade de massa gorda. O tecido adiposo é um órgão mais complexo do que inicialmente se considerava com funções de termorregulação e de armazenamento de ácidos gordos. Está atualmente bem estabelecido que o tecido adiposo desempenha um importante papel na manutenção do equilíbrio da energia através da secreção de grande número de adipocinas que interatuam com órgãos centrais e periféricos como o cérebro, o fígado, o pâncreas e o músculo esquelético no controlo da ingestão alimentar, gasto de energia, metabolismo dos hidratos de carbono e lípidos, pressão arterial, coagulação sanguínea e inflamação. (74)

Obesidade mórbida, psicopatologia e poluentes orgânicos persistentes

É atualmente reconhecido que a etiopatogênese da obesidade é multifatorial e os fatores que influenciam o seu desenvolvimento estão longe de ser completamente conhecidos e compreendidos. A contribuição genética na sua suscetibilidade e permissividade à influência de fatores externos, desafia a um maior conhecimento de substâncias ambientais que possam interferir no metabolismo e comportamento humano e consequentemente interferir na obesidade. Neste grupo de substâncias estão incluídos os poluentes orgânicos persistentes (POPs).

Os POPs, são substâncias químicas sintéticas, que foram ou são ainda, utilizados como pesticidas ou plastificadores, entre outros dos seus efeitos. Muitas das consequências do seu uso não são ainda reconhecidas. (75) Contaminam o ar, o solo e a água. Devido ao seu potencial de bioacumulação nos tecidos animais e humanos parecem tornar-se progressivamente mais concentrados na cadeia alimentar. (76) Os animais são expostos a estes poluentes principalmente através dos alimentos, particularmente nutrientes gordos de origem animal, como o leite, carne e peixe. (77) (78) São lipofílicos e acumulam-se nos tecidos ricos em gordura como é o caso do tecido adiposo. Há evidência científica para considerar que são responsáveis por alterações metabólicas encontradas na obesidade. (79) Podem interferir no metabolismo perturbando o sistema endócrino, reprodutivo e imunitário e deste modo estão associados ao risco de cancro e possivelmente também a doenças neurológicas e do comportamento. Não há estudos que possam dar resposta à possível relação da existência destas substâncias no organismo e a doença psiquiátrica. Num estudo sobre POPs e a depressão foi encontrada uma relação inversa entre esta doença e a presença de poluentes ambientais persistentes, mas os autores reconhecem bastantes limitações do estudo. (80) Num estudo de avaliação da neurotoxicidade do efeito dos POPs foi sugerido que estes poluentes interferiam negativamente no desenvolvimento psicomotor na fase pré-natal. (81) Outro estudo reporta o aumento do risco de depressão e ansiedade em adultos expostos a um determinado poluente. (82)

Na obesidade mórbida, dada a quantidade de tecido gordo, a acumulação de POPs é particularmente problemática, assim como também é maior a evidência de alterações psicopatológicas, particularmente depressão e ansiedade, o que nos levou a explorar hipotéticas associações entre poluentes e sintomas psicopatológicos, como alterações do comportamento alimentar, depressão, impulsividade e imagem corporal em doentes propostos para tratamento cirúrgico da obesidade.

Obesidade mórbida, as perturbações do comportamento alimentar e a Catecol-O-metiltransferase (COMT)

A identificação da leptina e seus recetores no cérebro foi um passo importante para o estudo do controlo neuronal do peso corporal. A compreensão dos processos neuronais da regulação da ingestão de alimentos e do balanço energético, passou a ser ainda mais facilitada quando se descobriram as vias humorais e neuronais entre o intestino e o cérebro, o consequente conceito de saciação e os substratos neurológicos da experiência de prazer e de recompensa no córtex pré-frontal, núcleo *accumbens* e outras zonas do sistema límbico. (83) Um dos problemas da patologia do comportamento alimentar tem a ver com a dificuldade em compreender os mecanismos que ocorrem entre a motivação e a ação do comportamento humano. Estão em causa circuitos cujas áreas cerebrais mais implicadas são o núcleo *accumbens*/ ventral, a amígdala e diversas áreas corticais (ver figura 1). O que sabemos é que os seus componentes estão inter-relacionados e com ligações recíprocas. Chegar a conhecer aprofundadamente como estas estruturas atuam é um desafio para a investigação nesta área.

De acordo com *Berridge e Robinson*, a dopamina é o neurotransmissor implicado na volição e na recompensa, e os circuitos cerebrais são participantes ativos, e não meramente passivos no ato de comer. (84) (85) Os circuitos dopaminérgicos centrais estão envolvidos nos aspetos motivacionais e de escolha dos alimentos. (86) O estudo da COMT como enzima que inativa a dopamina pode ser importante para uma melhor compreensão do que se passa a nível cerebral com as patologias do comportamento alimentar, particularmente em alguns aspetos clínicos das diferentes apresentações desta patologia. Os doentes com anorexia nervosa, que na sua maior parte gostam de comer, não comem e apresentam-se motivados, fortemente determinados a negar a ingestão de alimentos e a resistir a aumentar de peso, são persistentes numa dieta restritiva e hipocalórica; por outro lado, os doentes com bulimia nervosa estão dependentes de comportamentos compensatórios, ingerem o que gostam e muitas vezes o que não gostam e em quantidades exageradas; e, os doentes com perturbação compulsiva que comem em excesso com sensação de perda de controlo e algumas vezes angústia, são muitas vezes obesos, podendo chegar à forma mórbida da obesidade.

Obesidade mórbida, as perturbações do comportamento alimentar e os endocanabinóides

Tem sido reconhecido que o sistema endocanabinóide atua a nível de todo o organismo e não apenas no sistema nervoso central. As suas funções incluem a transmissão neuronal, desencadeamento de dor, termogénese, apetite e metabolismo energético, processos inflamatórios, respostas imunitárias, reconstrução do tecido ósseo, metabolismo lipídico, cardiovascular, respiratório e funções reprodutivas, libertação hormonal, proliferação e apoptose celular. (87 a 89) Inclui substâncias endógenas com uma ampla distribuição nos tecidos. As mais estudadas são a anandamida (AEA) e 2-araquidonilglicerol (2-AG) e atuam nos recetores dos canabinóides (CB1 e CB2).

O sistema endocanabinóide é um sistema de sinalização lipídica, com uma função pró-homeostática, e em situações homeostáticas atua como pró-orexiente. É conhecido o seu efeito no hipotálamo, com respostas adaptativas à ansiedade, ao stress crónico, a lesões neuronais e a processos neuroinflamatórios. (90) (91) Está envolvido em várias patologias como doenças neurovegetativas, psiquiátricas, cardiovasculares, hepáticas, osteoporose, doenças inflamatórias intestinais, auto-imunes, oncológicas, obesidade e síndrome metabólica. A obesidade e a síndrome metabólica são patologias que estão associadas à desregulação do sistema endocanabinóide. (92) (93) Os canabinóides têm sido propostos como agentes terapêuticos promissores em diversas áreas, e os antagonistas dos recetores CB1 foram reconhecidos como eficazes com efeito terapêutico na obesidade e problemas cardiovasculares associados. Contudo, o “rimonabant”, o primeiro antagonista dos recetores CB1, acabou por ser retirado de utilização devido aos seus efeitos ansiogénicos e depressivos. (94)

As N-aciletanolaminas (NAEs) são moduladores lipídicos cuja ação decorre de modo independente dos recetores CB1 e com efeitos opostos em relação ao controlo do apetite. Os endocanabinóides promovem o apetite e as NAEs particularmente a oleoiletanolamina (OEA) parece inibir o apetite. É libertada pelos enterócitos do intestino delgado durante a absorção de gorduras inibindo o apetite a nível central (ver figura 2). A palmitoiletanolamina (PEA), muito menos estudada do que a OEA, tem propriedades anti-inflamatórias muito bem conhecidas particularmente a nível do sistema nervoso central. (95)

Comer pode tornar-se um comportamento que não se ajusta à necessidade biológica do corpo. Deixa de ter uma função homeostática sempre que ocorre na ausência de privação, pode ser regulado pelo sabor, pela experiência, pelas características de recompensa e consequentemente conduzir à obesidade. (96)

Objetivos

Os objetivos deste trabalho estão descritos em dois capítulos, assim:

No capítulo I - Revemos os aspetos psiquiátricos dos doentes submetidos a cirurgia bariátrica (artigo 1). Avaliamos parâmetros de alteração do peso, bioquímicos e psicopatológicos numa população submetida há pelo menos dois anos a cirurgia da obesidade, e os mesmos parâmetros numa amostra antes e depois da cirurgia. Avaliamos também parâmetros bioquímicos, psicopatológicos e de poluentes num grupo de candidatos a cirurgia bariátrica.

No capítulo II - Avaliamos a atividade da forma solúvel da COMT nos eritrócitos e os níveis plasmáticos das N-aciletanolaminas, OEA e PEA em doentes com anorexia nervosa, bulimia nervosa e perturbação alimentar compulsiva com obesidade mórbida

Objetivos do Capítulo I

- Investigar a correlação entre o perfil metabólico e as variáveis psicológicas, impulsividade, depressão, patologia alimentar e sofrimento psicológico numa amostra de doentes submetidos há mais de dois anos a cirurgia (artigo 2)
- Identificar o tipo de relação que estas variáveis psicológicas e metabólicas estabelecem com a perda de peso alcançada com o tratamento cirúrgico. (artigo 2)
- Avaliar a evolução da diabetes tipo 2 e das variáveis psicológicas, nomeadamente a depressão e a patologia alimentar antes e depois da cirurgia bariátrica. (artigo 3)
- Analisar a importância das variáveis diabetes tipo 2, depressão e patologia alimentar nos resultados de perda de peso. (artigo 3)
- Identificar o perfil metabólico, psicopatológico e de contaminação por poluentes orgânicos persistentes numa população de mulheres candidatas a cirurgia da obesidade e explorar a sua possível relação. (artigo 4)

Objetivos do Capítulo II

- Avaliar a atividade da forma solúvel da COMT nos eritrócitos em doentes com anorexia nervosa, bulimia nervosa e perturbação alimentar compulsiva e obesidade mórbida. (artigo 5)
- Avaliar os níveis plasmáticos de N-aciletanolaminas, OEA e PEA em doentes com diferentes patologias do comportamento alimentar. (artigo 6)
- Avaliar a relação dos valores de OEA e PEA com o IMC e com a duração da perturbação do comportamento alimentar. (artigo 6)

Capítulo I

**A importância de variáveis psicológicas, bioquímicas e ambientais
no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida**

A psychiatric perspective view of bariatric surgery patients

Isabel Brandão^{1,2}, Ana Luísa Fernandes³, Eva Osório^{1,2}, Maria da Conceição Calhau⁴, Rui Coelho^{1,2}

¹ Department of Clinical Neurosciences and Mental Health, Faculty of Medicine, University of Oporto (Oporto, PT);

² Department of Psychiatry, Centro Hospitalar São João (Oporto, PT);

³ Faculty of Medicine, University of Oporto (Oporto, PT);

⁴ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Oporto (Oporto, PT);

A psychiatric perspective view of bariatric surgery patients

ISABEL BRANDÃO^{1,2}, ANA LUÍSA FERNANDES³, EVA OSÓRIO^{1,2}, MARIA DA CONCEIÇÃO CALHAU⁴, RUI COELHO^{1,2}

¹ Department of Clinical Neurosciences and Mental Health, Faculty of Medicine, University of Oporto, Oporto, Portugal.

² Department of Psychiatry, Centro Hospitalar de S. João, Oporto, Portugal.

³ Faculty of Medicine, University of Oporto, Oporto, Portugal.

⁴ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Oporto, Oporto, Portugal.

Received: 4/18/2015 – Accepted: 10/26/2015

DOI: 10.1590/0101-60830000000062

Abstract

Background: Bariatric surgery is the only procedure that has significant results in weight loss and improvements in medical comorbidities in morbid obese patients. Severely obese patients are also associated with a higher prevalence of psychiatric disorders and poor quality of life. **Objective:** To evaluate specific areas of psychopathology in individuals undergoing bariatric surgery. **Methods:** A review of the literature was conducted from January 2002 to March 2014 by researching PubMed database using the following query: “morbid AND obesity AND bariatric AND surgery AND (psychiatry OR psychology)”. **Results:** Overall improvements in eating behaviors, mood disorders and body image are reported after bariatric surgery, and the mechanism is not enlightened. Risk of suicide and consumption of substances of abuse, especially alcohol, after gastric bypass surgery are problems that clinicians must be aware. **Discussion:** Bariatric patients should be monitored after surgery to identify who did not show the expected benefits postoperatively and the ones who develop psychiatric symptoms after an initial positive response.

Brandão I et al. / Arch Clin Psychiatry. 2015;42(5):122-8

Keywords: Morbid obesity, bariatric surgery, psychiatry, psychology.

Introduction

Obesity is associated with increased risk of medical complications¹. Morbid obesity (MO) is defined as having a body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m². In the United States, between 2000 and 2010, the prevalence of a BMI > 40 kg/m² increased by 70%, whereas the prevalence of BMI > 50 kg/m² increased even faster².

Pharmacological treatment, diet regimens and lifestyle alterations do not seem to be effective in morbidly obese patients³. Therefore, bariatric surgery is considered the most effective treatment in severe obesity, yielding more enduring weight loss¹. Several surgical procedures are performed: Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), sleeve gastrectomy, laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB), vertical banded gastroplasty and biliopancreatic diversion^{1,3,4}.

Psychiatric problems are also common among morbidly obese patients and bariatric surgery may often contribute to improve it. The Swedish obese subjects (SOS) intervention study compared several psychosocial variables between a surgical group and a conventional group treated with diet and exercise counseling over ten years of follow-up. A significantly better outcome in depression, health perception, social interaction and psychosocial functioning was achieved by the surgical group whereas no significant differences were found in overall anxiety⁵. Furthermore, patients submitted to surgery lose significantly more weight than non-operated patients⁶.

Several studies have reported a higher prevalence of psychiatric disorders in patients seeking bariatric surgery comparing to general population⁷, as seen in other medical diseases, such as cancer^{8,9}. Preoperative studies demonstrated that 20%-56% had a current psychiatric diagnosis¹⁰. Furthermore, at least one Axis I disorder was reported by 37%-43% of patients^{11,12}. Recently, one study stated social phobia as the most prevalent Axis I disorder¹¹, in contrast to previous studies, where major depressive disorder was the most common^{10,12,13}. In addition, studies reported preoperative prevalence rates of 15%-33% for mood disorders and of 24%-30% for anxiety disorders¹⁰⁻¹². High incidences of somatization, hypochondria and obsessive compulsive disorder were also found in bariatric patients¹⁴. Moreover, the prevalence of binge eating behaviors and binge eating disorder (BED) is variable with a range from 4%-40%^{11,15-18}.

A large number of published studies have shown an overall improvement in mental health and psychosocial factors related to metabolic improvement and weight loss in most individuals undergoing weight loss surgery^{19,20}. Additionally, a greater appreciation of life, greater sense of inner strength and improvement of interpersonal capabilities were experienced²¹. This alleviation of psychological, psychosocial and psychiatric status led to the suggestion that the negative psychological features result from the condition, the patient's severe obesity, and not the underlying character of the individual. On the other hand, improvements in psychological functioning were observed even though some patients remained obese after surgery when only a small amount of weight was lost. Therefore, greater optimism, higher self-esteem and taking an active role in life, leads to a better outcome²⁰.

However, not all studies have demonstrated a positive impact of bariatric surgery and a growing body of evidence has suggested that some of the stated benefits seem to be limited to the first years following weight loss surgery²². For instance, Scholtz *et al.* reported that nearly half of the sample developed a psychiatric disorder five years after bariatric surgery and those with a past of a psychiatric disturbance being significantly more at risk. Furthermore, postoperative psychiatric disorder predicted a lower probability of achieving a good outcome²³.

It has been reported that despite limited weight loss or side effects following bariatric surgery, most patients were satisfied with the results and did not regret the surgical option¹⁹. However, up to 20% appeared to be dissatisfied and the reasons pointed were psychosocial problems, surgical complications and not fulfilling their weight expectations^{3,7}.

Therefore, weight loss and improvement in medical comorbidities should be seen as successful factors after bariatric surgery, but the amelioration of psychiatric symptoms, eating behavior, psychosocial variables and quality of life are important outcomes to consider³. Thus, the aim of this review is to evaluate specific areas of psychopathology in individuals with morbid obesity underwent to bariatric surgery, such as, eating behaviors, mood disorders, body image, suicide and substances of abuse.

This is relevant because psychological aspects potentially due to the postoperatively dramatic effects observed in weight loss, metabolic and behavior changes may be easily forgotten.

Methods

The relevant literature was identified by searching in PubMed database. Some limits were established prior to be searched, such as, publication date from January of 2002 to June of 2015, studies in humans and articles written in English.

The query used was: "morbid" AND "obesity" AND "bariatric" AND "surgery" AND ("psychiatry" OR "psychology"). A total of 422 articles were found. After eliminating the duplicates, 416 articles remained.

From the initial group of articles identified, 286 were excluded after abstract reading phase. The following exclusion criteria were used: studies in children or adolescents (n = 33); preoperative studies (n = 88); evaluating other aspects postoperatively that not psychiatric symptoms or disorders (n = 48); specific population studies (n = 7); non-morbid obese patients (n = 2); description of surgical procedures (n = 14); studies for analyze of psychological questionnaires (n = 15); studies related to medical comorbidities (n = 25); studies related to plastic surgery (n = 15); non-surgical studies (n = 13); studies with no available abstract (n = 12); clinical cases or opinion pieces (n = 14).

From the 130 articles of interest, the full-text of 20 articles remained inaccessible and 110 full-texts were read. The following inclusion criteria were used: studies which evaluated post-operative eating behaviors, post-operative weight loss, mood disorders, suicide, body image and substance use. Therefore, a total of 75 articles were included from the research. Further articles were included after inspection of references list from relevant articles.

Results

Eating behaviors

Eating patterns such as binge eating, night eating syndrome, "grazing" and excessive fluid intake are common in bariatric seeking population²⁴.

Assessing postsurgical data regarding eating behavior is considered difficult and one of the pointed drawbacks is the difference in definitions of binge eating employed by different studies¹⁸. Binge eating disorder (BED) is characterized by recurring episodes of eating significantly more food in a short period of time than most people would eat under similar circumstances, with episodes marked by feelings of lack of control. It is associated with marked distress, physical and psychological problems and occurs, on average, at least once a week every three months²⁵.

Despite the inconsistencies, the majority of studies report a decrease in binge eating and an improvement in eating behavior after bariatric surgery^{4,26,27}. Moreover, most patients report a smaller amount of food eaten, a decrease in hunger, an earlier satiety, less inadequate eating behaviors and more control over their food intake^{22,27}. When patients have binge eating behaviors postoperatively, it is being associated with reduced mental health and poor weight outcome²⁸⁻³².

Several studies have evaluated differences in weight and psychopathology between binge eaters (BE) and non-binge eaters (NBE) postoperatively. We need to be aware which surgery procedure was selected and we must account with that because we can have only a decrease of the stomach size or a reduction of the amount of calories absorbed by bypassing portions of the intestine also. A study compared psychopathological differences between BE and NBE after vertical banded gastroplasty in which the BE group reported higher scores for symptoms of eating disturbances, depression, alcohol dependence and personality disorders than NBE. Furthermore, the BE group lost less weight than the non-binge eating³³. In other study in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass the authors found a less successful outcome for the BE patients compared with NBE in psychological wellbeing and quality of life³⁴.

Although the ingestion of large amounts of food becomes nearly impossible after gastrointestinal changes due to bariatric surgery, several maladaptive eating behaviors have been reported postoperatively. The frequency of these behaviors help to predict poorer weight loss, weight regain²⁸ and postoperative complications³⁵, such as inability to control food urges, decreased well-being, concerns over addictive behaviors (alcohol and substance abuse), lack of self-monitoring and fewer postoperative follow-up visits³⁶. Several studies have demonstrated that a subgroup of patients after surgery will develop subjective binge or "loss of control" over eating^{37,38}. "Grazing" is characterized by continual ingestion of small amounts of food over extended time with feelings of loss of control and some authors have suggested that it is a manifestation of binge eating behavior postoperatively^{15,39}. According to Zunker *et al.*, bariatric surgery patients seem to interpret "grazing" as a healthy eating behavior characterized by mindful food choices that are consumed in small amounts frequently throughout the day³⁹. However, the result is a greater intake of food which often ends in weight regain^{20,40,41}.

Emotional/stress eaters have difficulty in dealing with negative emotions and food may provide a transient shelter to avoid confronting difficult feelings⁴². The type of food usually consumed during these episodes, such as, candies or fast food have negative gastrointestinal symptoms, for example, nausea, vomiting or dumping syndrome. However, some patients persist in their attempts to eat in response to stress or emotional events. Instead of the large amount they used to ingest before surgery, patients consume high-fat and sugar content food in smaller amounts or drink sugar-sweetened beverages, so they will experience minimal gastrointestinal adverse symptoms⁴³. Snacking post-surgery has been associated with poor weight loss^{35,44}.

Night eating syndrome (NES) is characterized by recurrent episodes of evening hyperphagia, poor sleep onset or maintenance, morning anorexia and a habit of getting up to eat during nocturnal awakenings. Additionally, the night eating has to be associated with significant distress⁴⁵. A few studies have investigated this disorder after bariatric surgery. Latner *et al.* have reported that postoperative nocturnal eating is associated with greater postsurgical BMI and less treatment satisfaction⁴⁶. On the other hand, Morrow *et al.* have shown no differences in weight loss after RYBG between the night eaters group and control group⁴⁷. However, diagnostic criteria are inconsistent between studies which make it difficult to establish comparisons and draw conclusions. Therefore, NES definition should be revised and an agreement on the behavioral features and diagnostic criteria should be established. Furthermore, more studies evaluating this disorder in the severely obese population and the impact on bariatric surgery outcomes are required.

Symptoms such as vomiting, constipation and decreasing appetite are often seen after bariatric surgery. However, these symptoms may also be reported by patients with eating disorders. Therefore, it may be difficult for the clinician to distinguish if these symptoms are due to an eating problem or a surgical consequence¹⁵. Patients may vomit in response to intolerable food or non-compliance to the dietary regimen imposed by bariatric surgery¹⁹. However, De Zwaan *et al.* have interviewed 59 patients 2 years after RYGB about a range of eating behaviors. Vomiting was reported by over 60% of the participants and self-induced vomiting with the goal of influencing shape and weight was admitted by 12%³⁷. An intense fear of regaining weight or dissatisfaction with body image secondary to hanging skin, excessive preoccupation with weight and the use of restricting and purging behaviors have been referred by bariatric patients^{15,43}. Furthermore, it was suggested that other postoperative undesirable events, such as "plugging" (problems with the small opening of the stomach becoming plugged with food) and dumping syndrome (intense discomfort after sweet ingestions accompanied by nausea, vomiting, bloating, cramping, diarrhea, dizziness, fatigue, weakness and sweating), may lead patients to engage in compensatory or restrictive behaviors. The reasons for this are the uncomfortable feeling of having overeaten or having consumed food that is difficult to tolerate after surgery¹⁵. Therefore, when examining postoperative

eating patterns it is essential to investigate the motivation for them, especially because a postoperative eating disorder, such as bulimia nervosa can be easily confused with physical consequences of the surgical procedure.

All the postoperative inconsistent results make eating behavior a controversial area. Long-term research and standardized means of evaluation and diagnosis should be used in order to create clinical guidelines to ameliorate bariatric surgery follow-up and facilitate the early diagnosis of eating disorders after surgery.

Mood disorders

The majority of studies have reported a decrease in depression and depressive symptoms after bariatric surgery^{24,27,48-56}. Women seem to show a more marked decline than men⁵⁷. Some studies have stated significantly reduced levels of depression symptoms 1, 2, and 10 years after bariatric surgery in comparison with the preoperative period^{5,58}. Other findings indicate an initial improvement in the first years postoperatively followed by the reappearance or worsening of depressive symptoms which seem to be associated with weight regain or weight stabilization¹⁸. Studies have reported increased levels of depression after 5 years when compared to the first year following bariatric surgery⁵⁹.

Considering anxiety symptoms, an overall improvement is observed after bariatric surgery^{24,27,50-52}, however, it is smaller when compared to depression symptomatology⁵⁸. On the contrary, other studies reveal no significant changes in anxiety measurements postoperatively^{48,49,56}.

It has been suggested that a larger weight loss after surgery is associated with a more significant decrease in depressive and anxiety symptoms^{5,16,60}. Additionally, a significant long-term relationship was found between depression and greater weight loss but the same did not happen for anxiety symptomatology⁵. Moreover, some studies have demonstrated that bariatric patients may achieve normal scores of depression and anxiety following bariatric surgery^{19,51}.

De Zwaan *et al.* have examined the course and prognostic significance of anxiety and depressive disorders in a sample of 107 bariatric patients using face-to-face interviews conducted prior to surgery and two times postoperatively (6-12 months and 24-36 months). They have reported that preoperative depressive disorder predicted depressive disorder 24-36 months after surgery whereas preoperative anxiety significantly predicted postoperative anxiety disorders at both follow-up time points. In addition, postoperative depressive disorder was significantly associated with less weight loss whilst postoperative anxiety disorder was not associated with the degree of weight loss at any follow-up time-point⁶⁶.

Nevertheless, some studies do not report the expected improvement in depression and anxiety symptoms¹⁹. These inconsistent results may imply the presence of confounding factors. A prior trauma has been suggested as a possible candidate. Bariatric patients with traumatic background may present psychiatric complaints that are not fundamentally weight-related. Thus, traumatic histories might mediate the relationship between poorer postoperative weight loss and the maintenance of psychiatric symptoms¹⁴. Another implicated factor was the patient's expectations after surgery that may have a negative impact if the expected results are not obtained³. Furthermore, it may be difficult to cope with the persistence of pre-surgical problems or new negative life events which were attributed to obesity in the past¹⁸. Regarding psychiatric medication, some studies showed a decrease in their overall usage following bariatric surgery²⁷. Although, one study has reported no cases of symptomatic depression postoperatively, 32% of patients were taking antidepressant medication to maintain the level of symptomatic control⁶¹. Analyzing antidepressant medication specifically, a study has stated that the number of patients being treated for anxiety and depression did not change during the 2 years period of follow-up⁵⁸. Moreover, in a retrospective study, Cunningham *et al.* have studied the changes in the use of antidepressants medication after RYGB in

a sample of 439 patients. These authors have observed that 23% of patients had an increase in their antidepressant use, 40% continued to require the same dose of antidepressant, 18% had a change in antidepressant medication and only 16% of patients had a decrease or discontinued the antidepressant therapy⁶². In addition, in a sample of 67 bariatric patients with high level of depressive symptomatology was found that 30% used antidepressants preoperatively and 24% were on antidepressants after bariatric surgery⁵⁵.

As the anatomy of the gastrointestinal tract is altered following bariatric surgery, drugs will not be absorbed as well. Beyond the absorption, distribution and elimination are pharmacokinetic processes we must consider. Each of these processes may be impacted by RYGB. With adjustable gastric banding the majority of these issues do not apply.

Roerig *et al.* have evaluated the changes in pharmacokinetics of the antidepressant sertraline after RYGB. There was a significantly smaller area under the plasma concentration/time curve in the postoperative group compared to the nonsurgical control group, which suggests an altered exposure to sertraline⁶³. Despite the increasing numbers of bariatric surgeries performed, there is no accepted consensus regarding to antidepressant dosages after the different forms of bariatric surgery. Other aspect of concern is the choice of antidepressant taking into account the weight gain and the metabolic chances that may occur during the treatment with antidepressants⁶⁴. Depressed patients are encouraged to receive pharmacologic treatment. Attempts should be made to place the patient on weight-neutral medications, avoiding medication such a tricyclic antidepressants or mirtazapine, which are known to cause weight gain⁶⁵. For these reasons, postoperative monitoring of patients taking psychopharmacological medication is recommended. More knowledge needs to be acquired in the area of psychotropic medication pharmacokinetics in order to create clinical practice directives for the best care of bariatric patients⁶⁶.

Three studies were found analyzing bipolar disorder (BD) and bariatric surgery. BD is considered in some bariatric programs as a definite contradiction to surgery while others consider BD with controlled symptom a possible contraindication⁶⁷. Nevertheless, not a large number of studies were found that can confirm or refute these assumptions. Interestingly, one study has reported that patients with a lifetime mood disorder diagnosis had a significant lower weight loss than patients without a psychiatric disorder, however, after removing the patients with BD no significant differences were found in weight loss. Some explanations were elaborated, for example the impulsivity, which is characteristic of this disorder, might make difficult to adhere to behavioral modification imposed by the surgery. Furthermore, lithium, a medication which can be used in the treatment of BD, has been shown to have a negative effect on memory and cognitive processing. Moreover, mood stabilizers are associated with an increased risk for several physical diseases, including obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus^{68,69}. On the contrary, another study has showed that patients with BD achieved positive weight loss outcomes at 12 months which were not significantly different from the patients with other psychiatric diagnosis or with no psychiatric disorder⁷⁰. Additional research is needed regarding BD and bariatric surgery outcomes.

Body image

Body image dissatisfaction is more common in women and is associated with higher incidence of depression, low self-esteem and perfectionism^{13,54}. A great psychological stress is observed due to stigmatization of obesity³.

Several studies demonstrated that body image impairment, attractiveness and lack of familiarity with the body improved after bariatric surgery^{16,19,71-73}. Additionally, less body shape and weight concerns were reported⁷⁴. However, most studies have only investigated changes in the first and second year after surgery^{54,72,75}.

Although an overall improvement was found in body image after surgery, some studies have demonstrated poor results when

compared to general population samples⁷¹ or non-obese populations⁵⁴. Other authors have stated that body image-related concerns reached normal values postoperatively despite the fact that most patients continued to be overweight or obese⁷⁴.

Nevertheless, residual body image dissatisfaction due to increasing and/or sagging skin has been reported following weight loss surgery^{16,19,52,75,76}. Recently, it has been established a correlation between the amount of excess skin and the degree of body image discomfort of bariatric patients⁷⁶. Kinzl *et al.* have observed that 70% of obese patients who achieved a severe weight loss complained about flabby skin in their upper arms and thighs, abdominal flap and pendulous breasts. The authors have also stated that patients who were satisfied with their physical appearance lost less weight⁷⁷. On the other hand, other studies have suggested that patients who had lost more weight were more satisfied with their image¹⁹.

The skin excess resulting from bariatric surgery is a common cause of functional and esthetical impairment which increases the desire and search for cosmetic surgery^{76,77}. Pecori *et al.* have demonstrated in a small sample that patients who underwent aesthetic surgery had similar results in body image improvements in a 2-year follow-up when compared to patients who were only submitted to bariatric surgery. In addition, the authors have reported that individuals who sought aesthetic surgery had similar values of body uneasiness and dissatisfaction to those of severely obese patients⁷².

Therefore, bariatric surgeons must be advised to counsel their patients before surgery regarding body changes that they may experience postoperatively in order to prevent the psychological distress caused.

Inconsistent results were found relating body image and weight loss. Some studies have demonstrated that body image dissatisfaction did not correlate with weight loss⁵⁴ or marginally correlated⁷⁴, whereas, other authors have showed a more positive body image when the patient loses a greater amount of weight^{53,71,78,79}. As a result, more studies are needed to elucidate the relationship between body image satisfaction and weight loss. Additionally, mediating variables that affect body image, such as self-esteem, appearance investment, social support and expectations of weight loss should be investigated.

Interestingly, one study was found in which body image satisfaction was compared between a night eaters group (NE) and control group (C) 5 months after RYGB. The two groups did not differ in weight loss or reductions in waist circumference. However, reported body image perceptions improved less in NE than C, the NE individuals saw themselves as heavier than they were⁴⁷.

Suicide

Severely obese people may have an increased mortality by suicide as stated Mirabelli *et al.*, in an Italian cohort study⁸⁰. Other study which has evaluated the long-term mortality after bariatric surgery in a series of patient has reported a greater number of suicides in the surgical group comparing to the controls⁸¹. Tindle *et al.* have studied bariatric patients over a 10-years period and compared their suicide data to the U.S. and Pennsylvanian populations. They have reported an increase of suicides in the surgical group. The incidence of suicide in the surgical group was 6.6/10.000, which included 13.7/10.000 for men and 5.2/10.000 for women. These results were compared to the US population suicide rates (2.4/10.000 for men and 0.7/10.000 for women). The majority of the deceased were Caucasian women. The reported average time to death was about 3 years after surgery (10% in the first year, 29% in the second and 68% in the third). Furthermore, suicides were categorized by modes of death (drug overdose, gunshot wound, carbon monoxide poisoning and hanging)⁸².

One study has been recently published comparing the reported suicide data after bariatric surgery with the Tindle *et al.* study and World Health Organization (WHO) data. Using 28 studies, they estimated a suicide rate after weight loss surgery of 4.1/10.000, which was significantly lower than the one reported by Tindle *et al.*⁸². Nevertheless, they report a four times higher probability of

bariatric patients commit suicide when compared with WHO latest data (1.0/10.000). Regarding time frame, suicides occur between 18 months and 5 years after surgery⁸³.

In this important problem of the suicide we must account with the multiple factors like the disinhibition and potential impulsivity secondary to changes in the alcohol absorption, the recurrence of medical comorbidities after bariatric surgery, the effect of malnutrition on the brain, the metabolic or pharmacokinetic changes that may affect the absorption of psychiatric medications, all of these can happen after bariatric surgery. Furthermore, we can not to have a superficial look with the association between suicide and the fact of have been submitted to a bariatric surgery. Recently, in a review, possible risk factors for increased suicide following bariatric surgery were addressed which included disappointment with the amount of weight loss, unresolved or recurrent medical conditions, and continued or recurrent physical mobility restrictions⁴. Unrealistic expectations about the outcomes of surgery, the distress with the limitations in the diet and the diverse care applied postoperatively, are potential factors attached to suicide risk in post-surgery period⁸⁴. Patients need more intensive postoperative care, particularly medical, nutritional or psychotherapeutic care. A special aim of a multidisciplinary program must be to identify those patients who need specific interventions. Postoperative follow-up in multidisciplinary regimen (surgeon, endocrinologist, psychiatrist or psychologist and nutritionist) is of great importance⁸⁵.

Although studies refer an increased rate of suicide, there is a significant variation in the characteristics of the studies and length of follow-up. Therefore, it is difficult to establish corrective comparisons between patients after bariatric surgery and the general population¹⁸.

Substance use

A prospective investigation of alcohol use disorders (AUD) before and after bariatric surgery found a significantly higher prevalence of AUD in the second postoperative year, overall, and specifically post-RYGB, compared to the years immediately before and following surgery⁸⁶. Ertelt *et al.* have reported that a small percentage of the sample developed an AUD after gastric bypass, despite not having a previous dependence⁸⁷. Moreover, one study has reported a higher frequency of alcohol abuse after RYGB than LAGB⁸⁸.

Studies have reported that individuals submitted to bariatric surgery noticed that they become more intoxicated after consuming less alcohol and that there is a more rapid onset of intoxication effects comparing to the preoperative period⁸⁷. Some studies showed that alcohol metabolism was significantly different between the postgastric bypass and control subjects^{89,90}. Within minutes after consumption of a beverage containing a modest amount of alcohol, post-RYGB patients achieve disproportionately high blood alcohol concentrations⁹⁰. Considering alcohol pharmacokinetics, ethanol is metabolized primarily in the stomach by the gastric alcohol dehydrogenase enzyme. RYGB limits the first step of metabolism and, consequently, higher serum levels of ethanol are obtained³⁶.

Conason *et al.* they have found a significant increase in alcohol use, recreational drug use and cigarette smoking 24 months after bariatric surgery⁸⁸. In another study, 24 bariatric patients in an in-patient substance abuse treatment program were interviewed. Half of the sample stated that they had never experienced any alcohol or substance addiction prior to surgery⁹¹.

In a study conducted to determine opioid use following bariatric surgery in patients using opioids chronically for pain control prior to their surgery, 77% of them continued chronic opioid use in the year following surgery and the amount of opioid substance was greater postoperatively than preoperatively⁹². One possible explanation is that some patients likely had pain unresponsive to weight loss but potentially responsive to opioids. Multiple factors likely contribute to increasing chronic opioid use over time. Obese individuals demonstrate more pain sensitivity and lower pain detection thresholds than those who are not obese and altered pain processing persists after

bariatric surgery. Contributing factors not unique to the bariatric surgery population include long-term opioid use possibly leading to tolerance, with need to take higher dosages to achieve equianalgesia and escalating dosages possibly increasing pain sensitivity, even when the initial cause has resolved⁹³.

According to Weingarten *et al.*, opioid consumption after bariatric surgery is greater among patients who are younger, men, and have been previously hospitalized because of psychiatric disorders. Additionally, they have reported that tobacco users tend to require more opioids and the current usage of psychotropic medications was not associated with greater opioid consumption or episodes of severe pain⁹³.

A small amount of published data address this issue but it seems that despite detailed preoperative screening individuals can develop unforeseen substance addiction. More studies evaluating substance abuse postoperatively are necessary to assist in the understanding of this area.

Conclusions

Psychiatric disorders such as depressive, anxiety and binge eating disorders are prevalent among bariatric surgery candidates and an overall improvement in this psychopathology is observed after bariatric surgery. Nevertheless, depending on the specificity of the problem, the kind of comorbidity, the metabolic evolution and the motivation and treatment compliance, patients may or may not present psychopathological benefits postoperatively.

In addition it is important for clinicians to be aware of vomiting and other maladaptive behaviors because an eating disorder may be misdiagnosed.

Regarding body image, one increasing concern is the excessive skin that appears after substantial weight loss. A growing concern indicates a possible increased risk of suicide and substances abuse, especially alcohol, after bariatric surgery. However, suicide and use of substances of abuse remain relatively undeveloped topics since a small number of studies were found and different methodologies were used.

Further research is warranted for a more complete understanding of psychopathological areas in bariatric surgery patients. Furthermore, long-term studies are needed to elucidate the decline in improvements with time that is reported in some studies. This knowledge will allow a better preoperative selection, but above all, a more efficient follow-up.

Conflict of interest

None of the authors has conflict of interest.

References

- Mango VL, Frishman WH. Physiologic, psychologic, and metabolic consequences of bariatric surgery. *Cardiol Rev*. 2006;14(5):232-7.
- Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(6):889-91.
- van Hout G, van Heck G. Bariatric psychology, psychological aspects of weight loss surgery. *Obes Facts*. 2009;2(1):10-5.
- Muller A, Mitchell JE, Sondag C, de Zwaan M. Psychiatric aspects of bariatric surgery. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(10):397.
- Karlsson J, Taft C, Rydén A, Sjöström L, Sullivan M. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(8):1248-61.
- Buddeberg-Fischer B, Klaghofer R, Krug L, Buddeberg C, Müller MK, Schoeb O, et al. Physical and psychosocial outcome in morbidly obese patients with and without bariatric surgery: a 4 1/2-year follow-up. *Obes Surg*. 2006;16(3):321-30.
- Ray EC, Nickels MW, Sayeed S, Sax HC. Predicting success after gastric bypass: the role of psychosocial and behavioral factors. *Surgery*. 2003;134(4):555-63; discussion 563-4.
- Lee BO, Choi WJ, Sung NY, Lee SK, Lee CG, Kang JI. Incidence and risk factors for psychiatric comorbidity among people newly diagnosed with cancer based on Korean national registry data. *Psychooncology*. 2015.
- Kang HJ, Kim SY, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Yoon JS, et al. Comorbidity of depression with physical disorders: research and clinical implications. *Chonnam Med J*. 2015;51(1):8-18.
- Lier HO, Biringer E, Hove O, Stubhaug B, Tangen T. Quality of life among patients undergoing bariatric surgery: associations with mental health- A 1 year follow-up study of bariatric surgery patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:79.
- Lier HO, Biringer E, Stubhaug B, Tangen T. Prevalence of psychiatric disorders before and 1 year after bariatric surgery: the role of shame in maintenance of psychiatric disorders in patients undergoing bariatric surgery. *Nord J Psychiatry*. 2013;67(2):89-96.
- Kalarchian MA, Marcus MD, Levine MD, Courcoulas AP, Pilkonis PA, Ringham RM, et al. Psychiatric disorders among bariatric surgery candidates: relationship to obesity and functional health status. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):328-34.
- Song A, Fernstrom MH. Nutritional and psychological considerations after bariatric surgery. *Aesthet Surg J*. 2008;28(2):195-9.
- Rosik CH. Psychiatric symptoms among prospective bariatric surgery patients: rates of prevalence and their relation to social desirability, pursuit of surgery, and follow-up attendance. *Obes Surg*. 2005;15(5):677-83.
- Marino JM, Ertelt TW, Lancaster K, Steffen K, Peterson L, de Zwaan M, et al. The emergence of eating pathology after bariatric surgery: a rare outcome with important clinical implications. *Int J Eat Disord*. 2012;45(2):179-84.
- Herpertz S, Kielmann R, Wolf AM, Langkafel M, Senf W, Hebebrand J. Does obesity surgery improve psychosocial functioning? A systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(11):1300-14.
- Müller A, Mitchell JE, Sondag C, De Zwaan M. Psychiatric aspects of bariatric surgery topical collection on eating disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(10).
- Kubik JF, Gill RS, Laffin M, Karmali S. The impact of bariatric surgery on psychological health. *J Obes*. 2013;2013:837989.
- van Hout GC, Boekestein P, Fortuin FA, Pelle AJ, van Heck GL. Psychosocial functioning following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006;16(6):787-94.
- van Hout G. Psychosocial effects of bariatric surgery. *Acta Chir Belg*. 2005;105(1):40-3.
- Shiri S, Gurevich T, Feintuch U, Beglaibter N. Positive psychological impact of bariatric surgery. *Obes Surg*. 2007;17(5):663-8.
- van Hout GC, Jakimowicz JJ, Fortuin FA, Pelle AJ, van Heck GL. Weight loss and eating behavior following vertical banded gastroplasty. *Obes Surg*. 2007;17(9):1226-34.
- Scholtz S, Bidlake L, Morgan J, Fiennes A, El-Etar A, Lacey JH, et al. Long-term outcomes following laparoscopic adjustable gastric banding: postoperative psychological sequelae predict outcome at 5-year follow-up. *Obes Surg*. 2007;17(9):1220-5.
- Sarwer DB, Wadden TA, Fabricatore AN. Psychosocial and behavioral aspects of bariatric surgery. *Obes Res*. 2005;13(4):639-48.
- Birgegård A, Clinton D, Norring C. Diagnostic issues of binge eating in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2013;21(3):175-83.
- Wadden TA, Faulconbridge LF, Jones-Corneille LR, Sarwer DB, Fabricatore AN, Thomas JG, et al. Binge eating disorder and the outcome of bariatric surgery at one year: a prospective, observational study. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(6):1220-8.
- Wolfe BL, Terry ML. Expectations and outcomes with gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2006;16(12):1622-9.
- Kofman MD, Lent MR, Swencionis C. Maladaptive eating patterns, quality of life, and weight outcomes following gastric bypass: results of an Internet survey. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(10):1938-43.
- Larsen JK, van Ramshorst B, Geenen R, Brand N, Stroebe W, van Doornen LJ. Binge eating and its relationship to outcome after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg*. 2004;14(8):1111-7.
- Herpertz S, Kielmann R, Wolf AM, Hebebrand J, Senf W. Do psychosocial variables predict weight loss or mental health after obesity surgery? A systematic review. *Obes Res*. 2004;12(10):1554-69.
- Niego SH, Kofman MD, Weiss JJ, Geliebter A. Binge eating in the bariatric surgery population: a review of the literature. *Int J Eat Disord*. 2007;40(4):349-59.
- Galioto R, Gunstad J, Heinberg LJ, Spitznagel MB. Adherence and weight loss outcomes in bariatric surgery: does cognitive function play a role? *Obes Surg*. 2013;23(10):1703-10.

33. Guisado Macias JA, Vaz Leal FJ. Psychopathological differences between morbidly obese binge eaters and non-binge eaters after bariatric surgery. *Eat Weight Disord.* 2003;8(4):315-8.
34. Green AE, Dymek-Valentine M, Pytluk S, Le Grange D, Alverdy J. Psychosocial outcome of gastric bypass surgery for patients with and without binge eating. *Obes Surg.* 2004;14(7):975-85.
35. Israel A, Sebbag G, Fraser D, Levy I. Nutritional behavior as a predictor of early success after vertical gastropasty. *Obes Surg.* 2005;15(1):88-94.
36. Odom J, Zalesin KC, Washington TL, Miller WW, Hakmeh B, Zaremba DL, et al. Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2010;20(3):349-56.
37. de Zwaan M, Hilbert A, Swan-Kremer L, Simonich H, Lancaster K, Howell LM, et al. Comprehensive interview assessment of eating behavior 18-35 months after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(1):79-85.
38. White MA, Kalarchian MA, Masheb RM, Marcus MD, Grilo CM. Loss of control over eating predicts outcomes in bariatric surgery patients: a prospective, 24-month follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(2):175-84.
39. Zunker C, Karr T, Saunders R, Mitchell JE. Eating behaviors post-bariatric surgery: a qualitative study of grazing. *Obes Surg.* 2012;22(8):1225-31.
40. Grimaldi D, Van Etten D. Psychosocial adjustments following weight loss surgery. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2010;48(3):24-9.
41. van Hout GC, Verschure SK, van Heck GL. Psychosocial predictors of success following bariatric surgery. *Obes Surg.* 2005;15(4):552-60.
42. Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Hunger control and regular physical activity facilitate weight loss after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2008;18(7):833-40.
43. Rusch MD, Andris D. Maladaptive eating patterns after weight-loss surgery. *Nutr Clin Pract.* 2007;22(1):41-9.
44. Leite Faria S, de Oliveira Kelly E, Pereira Faria O, Kiyomi Ito M. Snack-eating patients experience lesser weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2009;19(9):1293-6.
45. Colles SL, Dixon JB. Night eating syndrome: impact on bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006;16(7):811-20.
46. Latner JD, Wetzler S, Goodman ER, Glinski J. Gastric bypass in a low-income, inner-city population: eating disturbances and weight loss. *Obes Res.* 2004;12(6):956-61.
47. Morrow J, Gluck M, Lorence M, Flancbaum L, Geliebter A. Night eating status and influence on body weight, body image, hunger, and cortisol pre- and post- Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) surgery. *Eat Weight Disord.* 2008;13(4):e96-9.
48. Assimakopoulos K, Karavizoglou K, Panayiotopoulos S, Hyphantis T, Iconomou G, Kalfarentzos F. Bariatric surgery is associated with reduced depressive symptoms and better sexual function in obese female patients: a one-year follow-up study. *Obes Surg.* 2011;21(3):362-6.
49. Burgmer R, Petersen I, Burgmer M, de Zwaan M, Wolf AM, Herpertz S. Psychological outcome two years after restrictive bariatric surgery. *Obes Surg.* 2007;17(6):785-91.
50. Pataky Z, Carrard I, Golay A. Psychological factors and weight loss in bariatric surgery. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27(2):167-73.
51. Thonney B, Pataky Z, Badel S, Bobbioni-Harsch E, Golay A. The relationship between weight loss and psychosocial functioning among bariatric surgery patients. *Am J Surg.* 2010;199(2):183-8.
52. Bocchieri LE, Meana M, Fisher BL. A review of the psychosocial outcomes of surgery for morbid obesity. *J Psychosom Res.* 2002;52(3):155-65.
53. Dixon JB, O'Brien PE. Changes in comorbidities and improvements in quality of life after LAP-BAND placement. *Am J Surg.* 2002;184(6B):51S-54S.
54. Teufel M, Rieber N, Meile T, Giel KE, Sauer H, Hünemeyer K, et al. Body image after sleeve gastrectomy: reduced dissatisfaction and increased dynamics. *Obes Surg.* 2012;22(8):1232-7.
55. Hayden MJ, Dixon JB, Dixon ME, Shea TL, O'Brien PE. Characterization of the improvement in depressive symptoms following bariatric surgery. *Obes Surg.* 2011;21(3):328-35.
56. de Zwaan M, Enderle J, Wagner S, Mühlhans B, Ditzgen B, Gefeller O, et al. Anxiety and depression in bariatric surgery patients: a prospective, follow-up study using structured clinical interviews. *J Affect Disord.* 2011;133(1-2):61-8.
57. Mamplekou E, Komesidou V, Bissias Ch, Papakonstantinou A, Melissas J. Psychological condition and quality of life in patients with morbid obesity before and after surgical weight loss. *Obes Surg.* 2005;15(8):1177-84.
58. Andersen JR, Aasprang A, Bergsholm P, Sletteskog N, Våge V, Natvig GK. Anxiety and depression in association with morbid obesity: changes with improved physical health after duodenal switch. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:52.
59. Strain GW, Saif T, Gagner M, Rossidis M, Dakin G, Pomp A. Cross-sectional review of effects of laparoscopic sleeve gastrectomy at 1, 3, and 5 years. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7(6):714-9.
60. Thonney B, Pataky Z, Badel S, Bobbioni-Harsch E, Golay A. The relationship between weight loss and psychosocial functioning among bariatric surgery patients. *Am J Surg.* 2010;199(2):183-8.
61. Welch G, Wesolowski C, Zagarins S, Kuhn J, Romanelli J, Garb J, et al. Evaluation of clinical outcomes for gastric bypass surgery: results from a comprehensive follow-up study. *Obes Surg.* 2011;21(1):18-28.
62. Cunningham JL, Merrell CC, Sarr M, Somers KJ, McAlpine D, Reese M, et al. Investigation of antidepressant medication usage after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(4):530-5.
63. Roerig JL, Steffen K, Zimmerman C, Mitchell JE, Crosby RD, Cao L. Preliminary comparison of sertraline levels in postbariatric surgery patients versus matched nonsurgical cohort. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(1):62-6.
64. Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight gain and metabolic changes during treatment with antipsychotics and antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015.
65. Sarwer DB, Cohn NI, Gibbons LM, Magee L, Crerand CE, Raper SE, et al. Psychiatric diagnoses and psychiatric treatment among bariatric surgery candidates. *Obes Surg.* 2004;14(9):1148-56.
66. Geraldo MS, Fonseca FL, Gouveia MR, Feder D. The use of drugs in patients who have undergone bariatric surgery. *Int J Gen Med.* 2014;7:219-24.
67. Ahmed AT, Blair TR, McIntyre RS. Surgical treatment of morbid obesity among patients with bipolar disorder: a research agenda. *Adv Ther.* 2011;28(5):389-400.
68. Semanscin-Doerr DA, Windover A, Ashton K, Heinberg LJ. Mood disorders in laparoscopic sleeve gastrectomy patients: does it affect early weight loss? *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6(2):191-6.
69. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry.* 2015;14(2):119-36.
70. Steinmann WC, Suttmoeller K, Chitima-Matsiga R, Nagam N, Suttmoeller NR, Halstenson NA. Bariatric surgery: 1-year weight loss outcomes in patients with bipolar and other psychiatric disorders. *Obes Surg.* 2011;21(9):1323-9.
71. van Hout GC, Fortuin FA, Pelle AJ, van Heck GL. Psychosocial functioning, personality, and body image following vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 2008;18(1):115-20.
72. Pecori L, Serra Cervetti GG, Marinari GM, Migliori F, Adami GF. Attitudes of morbidly obese patients to weight loss and body image following bariatric surgery and body contouring. *Obes Surg.* 2007;17(1):68-73.
73. Madan AK, Beech BM, Tichansky DS. Body esteem improves after bariatric surgery. *Surg Innov.* 2008;15(1):32-7.
74. Hrabosky JJ, Masheb RM, White MA, Rothschild BS, Burke-Martindale CH, Grilo CM. A prospective study of body dissatisfaction and concerns in extremely obese gastric bypass patients: 6- and 12-month postoperative outcomes. *Obes Surg.* 2006;16(12):1615-21.
75. Sarwer DB, Fabricatore AN. Psychiatric considerations of the massive weight loss patient. *Clin Plast Surg.* 2008;35(1):1-10.
76. Staalesen T, Fagevik Olsén M, Elander A. Experience of excess skin and desire for body contouring surgery in post-bariatric patients. *Obes Surg.* 2013;23(10):1632-44.
77. Kinzl JE, Traweger C, Trefalt E, Biehl W. Psychosocial consequences of weight loss following gastric banding for morbid obesity. *Obes Surg.* 2003;13(1):105-10.
78. Guisado JA, Vaz FJ, Alarcón J, López-Ibor JJ Jr, Rubio MA, Gaité L. Psychopathological status and interpersonal functioning following weight loss in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2002;12(6):835-40.
79. Zijlstra H, Larsen JK, van Ramshorst B, Geenen R. The association between weight loss and self-regulation cognitions before and after laparoscopic adjustable gastric banding for obesity: a longitudinal study. *Surgery.* 2006;139(3):334-9.
80. Mirabelli D, Petroni ML, Ferrante D, Merletti F. Risk of suicide and bariatric surgery. *Am J Med.* 2011;124(8):e17.
81. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007;357(8):753-61.

82. Tindle HA, Omalu B, Courcoulas A, Marcus M, Hammers J, Kuller LH. Risk of suicide after long-term follow-up from bariatric surgery. *Am J Med.* 2010;123(11):1036-42.
83. Peterhänzel C, Petroff D, Klinitzke G, Kersting A, Wagner B. Risk of completed suicide after bariatric surgery: a systematic review. *Obes Rev.* 2013;14(5):369-82.
84. Diniz Mde F, Moura LD, Kelles SM, Diniz MT. Long-term mortality of patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass in Public Health System: high prevalence of alcoholic cirrhosis and suicides. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26 Suppl 1:53-6.
85. Pajacki D, Mancini MC, Halpern A, Zilberstein B, Garrido AB Jr, Cecconello I. Multidisciplinary approach to morbidly obese patients undergoing surgical treatment by adjustable gastric banding. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(5):328-32.
86. King WC, Chen JY, Mitchell JE, Kalarchian MA, Steffen KJ, Engel SG, et al. Prevalence of alcohol use disorders before and after bariatric surgery. *JAMA.* 2012;307(23):2516-25.
87. Ertelt TW, Mitchell JE, Lancaster K, Crosby RD, Steffen KJ, Marino JM. Alcohol abuse and dependence before and after bariatric surgery: a review of the literature and report of a new data set. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(5):647-50.
88. Conason A, Teixeira J, Hsu CH, Puma L, Knafo D, Geliebter A. Substance use following bariatric weight loss surgery. *JAMA Surg.* 2013;148(2):145-50.
89. Hagedorn JC, Encarnacion B, Brat GA, Morton JM. Does gastric bypass alter alcohol metabolism? *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(5):543-8.
90. Steffen KJ, Engel SG, Pollert GA, Li C, Mitchell JE. Blood alcohol concentrations rise rapidly and dramatically after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(3):470-3.
91. Ivezaj V, Saules KK, Wiedemann AA. "I didn't see this coming": why are postbariatric patients in substance abuse treatment? Patients' perceptions of etiology and future recommendations. *Obes Surg.* 2012;22(8):1308-14.
92. Raebel MA, Newcomer SR, Reifler LM, Boudreau D, Elliott TE, DeBar L, et al. Chronic use of opioid medications before and after bariatric surgery. *JAMA.* 2013;310(13):1369-76.
93. Weingarten TN, Sprung J, Flores A, Baena AM, Schroeder DR, Warner DO. Opioid requirements after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg.* 2011;21(9):1407-12.

**Metabolic profile and psychological variables after bariatric surgery:
association with weight outcomes**

Isabel Brandão¹, Sofia Ramalho², Ana Pinto-Bastos², Filipa Arrojado^{1,2}

Gil Faria^{3,4}, Conceição Calhau^{4,5}, Rui Coelho¹, Eva Conceição²

¹ Faculty of Medicine, University of Oporto, Centro Hospitalar São João (Oporto, PT);

² University of Minho, School of Psychology (Braga, PT);

³ CINTESIS - Center for Research in Health Technologies and Information Systems (Oporto, PT);

⁴ Department of General Surgery, Oporto Hospital Center (Oporto, PT);

⁵ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Oporto, Centro de Investigação Médica (Oporto, PT);

Metabolic profile and psychological variables after bariatric surgery: association with weight outcomes

Isabel Brandão¹ · Sofia Ramalho² · Ana Pinto-Bastos² · Filipa Arrojado^{1,2} · Gil Faria^{3,4} · Conceição Calhau^{4,5} · Rui Coelho¹ · Eva Conceição²

Received: 26 March 2015 / Accepted: 11 June 2015
© Springer International Publishing Switzerland 2015

Abstract

Purpose This study aims to examine associations between metabolic profile and psychological variables in post-bariatric patients and to investigate if metabolic and psychological variables, namely high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), impulsivity, psychological distress, depressive and eating disorder symptoms are independently associated with percentage of excess weight loss (%EWL) after bariatric surgery.

Methods One hundred and fifty bariatric patients (BMI = 33.04 ± 5.8 kg/m²) who underwent to bariatric surgery for more than 28.63 ± 4.9 months were assessed through a clinical interview, a set of self-report measures and venous blood samples. Pearson's correlations were used to assess correlations between %EWL, metabolic and psychological variables. Multiple linear regression was conducted to investigate which metabolic and psychological variables were independently associated with %EWL, while controlling for type of surgery.

Results Higher TG blood levels were associated with higher disordered eating, psychological distress and depression scores. HDL-C was associated with higher depression scores. Both metabolic and psychological variables were associated with %EWL. Regression analyses showed that, controlling for type of surgery, higher %EWL is significantly and independently associated with less disordered eating symptoms and lower TG and HbA_{1c} blood concentrations ($R^2_{aj} = 0.383$, $F(4, 82) = 14.34$, $p < 0.000$).

Conclusion An association between metabolic and psychological variables, particularly concerning TG blood levels, disordered eating and psychological distress/depression was found. Only higher levels of disordered eating, TG and HbA_{1c} showed an independent correlation with less weight loss. Targeting maladaptive eating behaviors may be a reasonable strategy to avoid weight regain and optimize health status post-operatively.

Keywords Bariatric surgery · Eating behavior · Depression · Metabolic profile · Type 2 diabetes mellitus

✉ Eva Conceição
econceicao@psi.uminho.pt

¹ Faculty of Medicine, University of Porto, Hospital de São João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

² University of Minho, School of Psychology, Campus Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal

³ CINTESIS-Center for Research in Health Technologies and Information Systems, 4200-450 Porto, Portugal

⁴ Department of General Surgery, Oporto Hospital Center, Porto, Portugal

⁵ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Porto, Centro de Investigação Médica, 4200-450 Porto, Portugal

Introduction

Obesity and its associated medical comorbidities remain a major public health problem [1]. In spite of the possibility of unsatisfactory weight loss or weight regain [2, 3], bariatric surgery remains as the most effective treatment for severe obesity [4], with patients usually achieving their total weight loss in the first and second year of surgery [5]. Weight loss subsequent to bariatric surgeries frequently results in several medical benefits and in the resolution or improvement in obesity-related comorbidities [6], as well as in significant improvement in psychosocial functioning [7–9].

Besides its impact on weight loss, bariatric surgery has also been suggested as a metabolic surgery for its effect on the resolution of type 2 diabetes mellitus [10, 11] and metabolic syndrome [12], a constellation of metabolic risk factors for insulin resistance, cardiovascular disease and mortality [13]. Metabolic syndrome refers to a series of metabolic indicators that tend to co-occur together than apart, including high levels of triglycerides (TG) and serum glucose [ex: glycated hemoglobin (HbA_{1c})], low level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), high blood pressure and abdominal obesity [13]. Research indicates that bariatric surgery has a beneficial effect on metabolic and lipid profile [14] and that individuals with a higher percentage of excess weight loss (%EWL) present lower TG, HbA_{1c} and HDL-C following surgery [14–17]. Successful weight loss has also been associated with improvements in depression, anxiety [9], personality traits (e.g., impulsiveness) [18, 19] and eating behavior [8, 18, 20, 21].

Nonetheless, difficulties in weight loss maintenance have been associated with variation in metabolic and behavioral variables, particularly in the long term. Post-operative weight regain has been associated with the reemergence of obesity-related medical comorbidities, and particularly with deleterious metabolic profile [10, 11]. Further, poorer weight outcomes have been related with disordered or maladaptive eating behaviors such as grazing [22, 23], binge eating [20] and loss of control eating [21, 24], due to the increased caloric intake that ultimately leads to weight regain [25].

Despite the consistent findings in the literature regarding the impact of bariatric surgery on both metabolic and psychological variables [4, 26], the relation between these variables is poorly understood and research is yet to determine which variables (metabolic or psychological) are more strongly correlated with weight outcomes.

This study aim was twofold: (1) to investigate correlation between psychological variables with metabolic profile, namely impulsiveness, depressive and eating disorder symptoms, psychological distress, HDL-C, TG and HbA_{1c} blood concentrations in post-bariatric patients; and (2) to investigate if psychological and metabolic variables are independently associated with weight loss.

Materials and methods

Subjects and procedures

This study was approved by institutional ethics review board of Hospital de São João, (CHSJ), and University of Minho, Portugal. All participants signed the informed consent form. Patients were bariatric surgery individuals who underwent bariatric surgery for 24 months

(± 2 months). Pregnant women and revisional surgery patients were not included in this sample. Data were collected between January of 2009 and June of 2013 during regular multidisciplinary post-operative medical appointments. Subjects were recruited based on the list of scheduled medical appointments and contacted by phone to be invited for participation in the study. A clinical interview and a set of self-report questionnaires were applied at the end of medical appointments. One week prior the scheduled multidisciplinary medical appointments, venous blood samples were collected as part of their post-operative treatment protocol.

Measures

Clinical interview

Socio-demographic and clinical variables such as age, gender, type of surgery, time elapsed since surgery, medical history, comorbidities and medication were recorded during face-to-face interview. Anthropometric measurements such as height and weight variables (pre-surgery and post-surgery weight) were obtained from hospital charts.

Psychological variables

Depressive symptomatology—the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) [27] validated for Portuguese population was used to evaluate depressive symptoms in the previous week. Higher scores indicate more depressive symptoms.

Eating disorder examination questionnaire (EDE-Q) [28]—this is a self-report questionnaire with 28 items used to assess eating disorder symptoms and associated psychological characteristics. This questionnaire generates four subscale scores (restraint, eating concern, shape concern and weight concern) and a global score. Higher scores indicate more eating disorder symptoms.

Barratt impulsiveness scale-version 11 (BIS-11) [29] is a 30-item self-report instrument designed to assess the multidimensional personality construct of impulsiveness. BIS-11 is composed of three subscales: attentional impulsiveness, motor impulsiveness and non-planning impulsiveness and a total score.

Outcome questionnaire-45 (OQ45.2) [30]—a 45 item self-report questionnaire that assesses general psychological distress and social impairment. Items generate three subscales (interpersonal relationships, social roles, symptom distress) and a total score.

Metabolic variables

High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), Triglycerides (TG), Glycated hemoglobin (HbA_{1c}): peripheral

Table 1 Correlations between metabolic and psychological variables

	<i>M</i> (SD)	Pearson's correlation coefficients							
		PEWL	EDE-Q	BDI-II	BIS-11	OQ-45.2	HDL-C	TG	HbA 1c
PEWL	53.07 (24.40)	–	–0.35***	–0.32**	0.02	–0.18	0.19*	–0.32***	–0.43***
EDE-Q	1.82 (1.13)		–	0.53***	0.15	0.49***	–0.09	0.22*	0.15
BDI-II	6.96 (7.87)			–	0.33**	0.80***	–0.28**	0.37***	0.08
BIS-11	56.75 (8.54)				–	0.50***	–0.04	0.05	–0.10
OQ-45.2	44.88 (21.93)					–	–0.10	0.31**	–0.30
HDL-C	60.15 (12.28)						–	–0.14	–0.12
TG	100.49 (53.27)							–	0.13
HbA 1c	5.53 (0.53)								–

PEWL percentage excessive weight loss, *EDE-Q* eating disorder examination questionnaire, *BDI-II* beck depression inventory-II, *BIS-11* barratt impulsiveness scale-version 11, *OQ-45.2* outcome questionnaire-45.2, *HDL-C* high-density lipoprotein cholesterol, *TG* triglycerides, *HbA 1c* glycated hemoglobin

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

venous blood samples were collected after a 12-h fast during the early hours of the morning to assess HDL-C, TG and HbA_{1c} levels. All analytical parameters were measured at the Department of Clinical Pathology of Hospital of St. John. HDL-C and TG were measured with an Olympus AU5400 automated analyzer (Beckman-Coulter, Portugal), using conventional methods. HbA_{1c} was determined by an ion-exchange HPLC system with a D-10 Bio-Rad analyzer (Bio-Rad, Portugal).

Statistics analysis

IBM® SPSS® Statistics 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for data analyses. To characterize demographic and clinical characteristics of the sample, descriptive statistics were conducted. %EWL was computed by $\% \text{EWL} = (\text{weight_presurg} - \text{weight_current}) / (\text{excessweight}) \times 100$. Excess weight was calculated based on the metropolitan guidelines [31]. Pearson's correlations were used to test associations between psychological and metabolic variables and their correlation with post-operative weight loss. For variables significantly associated with post-operative weight loss, multiple linear regression was conducted to investigate which variables (metabolic or psychological) were independently associated with weight loss, while controlling for type of surgery. For this analysis, %EWL was considered the outcome variable (dependent variable), and the independent variables were metabolic and psychological variables previously found to be individually correlated with weight loss. Values with $p < 0.05$ were considered significant. Differences in the sample size across different statistical analyses are due to missing data on questionnaires.

Results

A total of 150 Caucasian participants, 137 females and 13 males, aged between 21 and 64 years were enrolled in the study. Mean body mass index (BMI) were 33.04 kg/m² (SD = 5.8), 93 (62.0 %) underwent a RYGB and 57 (38.0 %) a LAGB. Most participants were married (74.0 %), employed (51.3 %) with elementary education (26.7 %) or preparatory education (19.3 %).

Means and standard deviations of all continuous variables assessed in this study are presented in Table 1. Table 1 also presents the individual correlations between metabolic and psychological variables, and their correlation with %EWL. Impulsiveness (BIS) and psychological distress (OQ45) were the only variables not significantly associated with %EWL. Significant positive correlations were found between TG and disordered eating (EDE), depression (BDI) and psychological distress (OQ45). Depression (BDI) was further significantly and negatively associated with HDL-C. No significant correlations were found between *HbA_{1c}* and any of the psychological measures.

Given that %EWL was individually correlated with both psychological and metabolic variables, we further investigated which of these variables were independently correlated with weight loss. The regression analyses showed that, controlling for type of surgery, disordered eating (EDE; $B = -0.238$, $t = -2.68$, $p < 0.05$), TG ($B = -0.19$, $t = -2.16$, $p < 0.05$) and *HbA_{1c}* ($B = -0.2$, $t = 2.3$, $p < 0.05$) were significantly and independently associated with %EWL. The model was significant [$F(4, 82) = 14.34$, $p < 0.000$] and explained 41.2 % of the %EWL variance ($R^2_{aj} = 0.383$). These data

show that higher %EWL is significantly and independently associated with less disordered eating symptoms and lower TG and HbA_{1c} blood concentrations. Other variables that were individually correlated with %EWL [depression (BDI) and HDL-C] did not improve the model or showed significant associations and thus were withdrawn.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the correlations between psychological variables, including disordered eating, depression, impulsiveness and psychological distress; and medical variables concerning the patients' metabolic profile in post-operative bariatric patients.

TG was the metabolic variable most associated with psychological status, suggesting that higher levels of blood TG are significantly correlated with higher scores of disordered eating, depression and psychological distress. A link between metabolic profiles and acute or chronic stress in healthy subjects has been proposed by previous research, but the mechanisms by which psychological status influence lipid indicators are poorly understood [32, 33]. Acute psychological stress is thought not only to increase triglyceride concentrations, but also to significantly reduce triglyceride clearance [32]. Additionally, chronic stress is thought to be associated with excess cortisol release which exerts known effects on lipid metabolism via the augmentation of lipoprotein lipase activity [33]. Depression has also been associated with increased TG and low HDL-C [34]. Behavioral and physiological mechanisms have been suggested to underlie this relation. Unhealthy lifestyle and eating behaviors frequently associated with depression [35], as well as altered autonomic nervous system activity inducing heart rate variations, and dysregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis have been suggested as implicated in altered metabolic profile [34]. Unhealthy food choices, including the ingestion of high *trans*-fat foods, are also known to be associated with serum levels of TG [36–39]. Binge eating disorder has been associated with the onset of adverse metabolic profile in other samples [40]. Although disordered eating behaviors such as binge eating episodes, eating rapidly or irregular meal patterns have been associated with increased fasting glucose levels, decreased glucose tolerance and elevated serum lipids [41–43], this relation has not been established for the post-bariatric population thus far.

We hypothesized that impulsiveness was related with disturbed eating patterns and subsequently non-successful weight loss. However, type of bariatric surgery and weight loss variables did not show any association with impulsiveness [44]. One explanation may be that

impulsiveness is more associated with weight regain after surgery and not with % of weight loss, which was not tested in this study.

These results show preliminary evidence that this is a research area worth pursuing among bariatric patients, particularly given that eating behaviors are modifiable variables that can be successfully addressed post-operatively with non-invasive life-style modification approaches [45]. Targeting these maladaptive behaviors may be a reasonable strategy to optimize weight loss, psychological and metabolic status post-operatively [8, 46, 47].

Despite most variables studied were individually associated with weight loss, only disordered eating, TG and HbA_{1c} showed to be independently associated with %EWL, even when controlling for the type of surgery performed, suggesting that higher %EWL is associated with lower scores of disordered eating and a better metabolic profile. These data show the important role of both metabolic and psychological factors in understanding the variations in weight loss frequently observed in post-operative patients, particularly in long-term follow-up. Given that this is a cross-sectional study, we cannot conclude about the direction of the association found. Based on previous studies, we anticipate that disordered eating would lead to poorer weight loss or weight regain [48] which, in turn, would be related to the re-emergence or lack of remission of medical comorbidities of excessive weight such as diabetes and altered metabolic profile [10, 11]. However, future research should investigate if variation in the %EWL is cause or consequence of disordered eating or altered metabolic profile. Further, longitudinal research designed to investigate mediators in the relation between weight regain, metabolic profile and eating behaviors is needed for a better understanding of the nature of the correlations found in this work.

The results of the present study should be understood in the context of its limitations. Besides being a cross-sectional study, our sample included mostly women limiting the generalization of these results to both genders. Notwithstanding, anthropometric measurements were obtained from hospital charts and were assessed during medical appointments removing the recall bias of participants and increasing reliability of data obtained.

In conclusion, we found an association between metabolic and psychological variables, particularly concerning TG blood levels with disordered eating and psychological distress/depression. Further, excepting for impulsiveness and psychological distress, all other metabolic and psychological variables were significantly correlated with the %EWL. Nonetheless, only higher levels of disordered eating, TG and HbA_{1c} showed and independent correlation with less weight loss.

Acknowledgments This research was partially supported by Fundação para a Ciência e a Tecnologia/Foundation for Science and Technology through European Union COMPETE program Grant to Eva Conceição (IF/01219/2014) and (PTDC/MHC-PCL/4974/2012), doctoral scholarship (SFRH/BD/104159/2014) to Ana Pinto-Bastos and doctoral scholarship (SFRH/BD/104182/2014) to Sofia Ramalho.

Conflict of interest On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Morgen CS, Sørensen TIA (2014) Obesity: global trends in the prevalence of overweight and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 10:513–514. doi:[10.1038/nrendo.2014.124](https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.124)
- Langer FB, Prager J, Poglitsch M et al (2013) Weight loss and weight regain-5-year follow-up for circular- versus linear-stapled gastrojejunostomy in laparoscopic roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 23:776–781
- Odom J, Zalesin KC, Washington TL et al (2010) Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg* 20:349–356
- Buchwald H, Oien DM (2009) Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. *Obes Surg* 19:1605–1611
- Courcoulas AP, Nicholas C, Belle S et al (2013) Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *J Am Med Assoc* 310:2416–2425. doi:[10.1001/jama.2013.280928](https://doi.org/10.1001/jama.2013.280928)
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al (2004) Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292:1724–1737
- Teufel M, Rieber N, Meile T et al (2012) Body image after sleeve gastrectomy: reduced dissatisfaction and increased dynamics. *Obes Surg* 22:1232–1237. doi:[10.1007/s11695-012-0690-4](https://doi.org/10.1007/s11695-012-0690-4)
- Van Hout G, Van Heck G (2009) Bariatric psychology, psychological aspects of weight loss surgery. *Obes Facts* 2:10–15. doi:[10.1159/000193564](https://doi.org/10.1159/000193564)
- de Zwaan M, Enderle J, Wagner S et al (2011) Anxiety and depression in bariatric surgery patients: a prospective, follow-up study using structured clinical interviews. *J Affect Disord* 133:61–68
- Jiménez A, Casamitjana R, Flores L et al (2012) Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. *Ann Surg* 00:1. doi:[10.1097/SLA.0b013e318262ee6b](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318262ee6b)
- Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H et al (2013) Can diabetes be surgically cured?: long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 258:628–637. doi:[10.1016/j.biotechadv.2011.08.021](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021). *Secreted*
- Ikramuddin S, Buchwald H (2011) How bariatric and metabolic operations control metabolic syndrome. *Br J Surg* 98:1339–1341. doi:[10.1002/bjs.7652](https://doi.org/10.1002/bjs.7652)
- Kaur J (2014) A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. doi:[10.1155/2014/943162](https://doi.org/10.1155/2014/943162)
- Strain GW, Saif T, Ebel F et al (2015) Lipid profile changes in the severely obese after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), 1, 3, and 5 years after surgery. *Obes Surg* 25:285–289. doi:[10.1007/s11695-014-1351-6ORIGINAL](https://doi.org/10.1007/s11695-014-1351-6ORIGINAL)
- Corradini SG, Eramo A, Lubrano C et al (2005) Comparison of changes in lipid profile after bilio-intestinal bypass and gastric banding in patients with morbid obesity. *Obes Surg* 15:367–377. doi:[10.1381/0960892053576839](https://doi.org/10.1381/0960892053576839)
- Myers VH, Adams CE, Barbera BL, Brantley PJ (2012) Medical and psychosocial outcomes of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: cross-sectional findings at 4-year follow-up. *Obes Surg* 22:230–239. doi:[10.1007/s11695-010-0324-7](https://doi.org/10.1007/s11695-010-0324-7)
- Ortega E, Morínigo R, Flores L et al (2012) Predictive factors of excess body weight loss 1 year after laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc Other Interv Tech* 26:1744–1750. doi:[10.1007/s00464-011-2104-4](https://doi.org/10.1007/s00464-011-2104-4)
- Beck NN, Mehlsen M, René KS et al (2012) Psychological characteristics and associations with weight outcomes 2 years after gastric bypass surgery: postoperative eating disorder symptoms are associated with weight loss outcomes. *Eat Behav* 13:394–397
- Elfhag K, Morey LC (2008) Personality traits and eating behavior in the obese: poor self-control in emotional and external eating but personality assets in restrained eating. *Eat Behav* 9:285–293. doi:[10.1016/j.eatbeh.2007.10.003](https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2007.10.003)
- Niego SH, Kofman MD, Weiss JJ, Geliebter A (2007) Binge eating in the bariatric surgery population: a review of the literature. *Int J Eat Disord* 40:349–359
- Conceição E, Bastos A, Brandao I et al (2013) Loss of control eating and weight outcomes after bariatric surgery: a study with a Portuguese sample. *Eat Weight Disord* 19(1):103–109. doi:[10.1007/s40519-013-0069-0](https://doi.org/10.1007/s40519-013-0069-0)
- Conceição E, Mitchell JE, Engel SG et al (2014) What is grazing? Reviewing its definition, frequency, clinical characteristics, and impact on bariatric surgery outcomes, and proposing a standardized definition. *Surg Obes Relat Dis* 10:973–982. doi:[10.1016/j.soard.2014.05.025](https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.05.025)
- Saunders R (2004) Grazing: a high-risk behavior. *Obes Surg* 14:98–102. doi:[10.1381/096089204772787374](https://doi.org/10.1381/096089204772787374)
- Van Hout GCM, Verschure SKM, van Heck GL (2005) Psychosocial predictors of success following bariatric surgery. *Obes Surg* 15:552–560. doi:[10.1381/0960892053723484](https://doi.org/10.1381/0960892053723484)
- Sarwer DB, Dilks Rebecca J, West-Smith L (2011) Dietary intake and eating behavior after bariatric surgery: threats to weight loss maintenance and strategies for success. *Surg Obes Relat Dis* 7:644–651
- Van Hout G (2005) Psychosocial effects of bariatric surgery. *Acta Chir Belg* 105:40–43
- Vaz Serra A, Pio Abreu J (1973) Aferição dos quadros clínicos depressivos. I—Ensaio de aplicação do Inventário Depressivo de Beck a uma amostra portuguesa de doentes deprimidos. *Coimbra Med XX*:623–644
- Machado PP, Martins C, Vaz A et al (2014) Eating disorder examination questionnaire (EDE-Q): psychometric properties and norms for the portuguese population. *Eur Eat Disord Rev*. doi:[10.1002/erv.2318](https://doi.org/10.1002/erv.2318)
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995) Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51:768–774
- Lambert MJ, Burlingame GM, Umphress V et al (1996) The reliability and validity of the outcome questionnaire. *Clin Psychol Psychother* 3:249–258
- Deitel M, Gawdat K, Melissas J (2007) Reporting weight loss. *Obes Surg* 17:565–568
- Stoney CM, West SG, Hughes JW et al (2002) Acute psychological stress reduces plasma triglyceride clearance. *Psychophysiology* 39:80–85. doi:[10.1017/S0048577202010284](https://doi.org/10.1017/S0048577202010284)

33. Rosmond R (2005) Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 30:1–10. doi:[10.1016/j.psychoneu.2004.05.007](https://doi.org/10.1016/j.psychoneu.2004.05.007)
34. Kinder LS (2004) Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Psychosom Med* 66:316–322. doi:[10.1097/01.psy.0000124755.91880.f4](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000124755.91880.f4)
35. Clum GA, Rice JC, Broussard M et al (2014) Associations between depressive symptoms, self-efficacy, eating styles, exercise and body mass index in women. *J Behav Med* 37:577–586. doi:[10.1007/s10865-013-9526-5](https://doi.org/10.1007/s10865-013-9526-5)
36. Kenardy J, Mensch M, Bowen K et al (2002) Group therapy for binge eating in type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabet Med* 19:234–239
37. Johnson RK, Appel LJ, Brands M et al (2009) Dietary sugars intake and cardiovascular health: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 120:1011–1020. doi:[10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192627](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192627)
38. Toft U, Kristoffersen LH, Lau C et al (2007) The dietary quality score: validation and association with cardiovascular risk factors: the Inter99 study. *Eur J Clin Nutr* 61:270–278. doi:[10.1038/sj.ejcn.1602503](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602503)
39. Psota TL, Lohse B, West SG (2007) Associations between eating competence and cardiovascular disease biomarkers. *J Nutr Educ Behav* 39:S171–S178. doi:[10.1016/j.jneb.2007.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jneb.2007.05.004)
40. Tanofsky-Kraff M, Shomaker LB, Stern EA et al (2012) Children's binge eating and development of metabolic syndrome. *Int J Obes Lond* 36:956–962. doi:[10.1038/ijo.2011.259](https://doi.org/10.1038/ijo.2011.259)
41. Jenkins D, Ocana A, Jenkins A et al (1992) Metabolic advantages of spreading the nutrient load: effects of increased meal frequency in non-insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr* 55:461–467
42. Taylor AE, Hubbard J, Anderson EJ (1999) Impact of binge eating on metabolic and leptin dynamics in normal young women. *J Clin Endocrinol Metab* 84:428–434. doi:[10.1210/jcem.84.2.5502](https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5502)
43. Kral JG, Buckley MC, Kissileff HR, Schaffner F (2001) Metabolic correlates of eating behavior in severe obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:258–264. doi:[10.1038/sj.ijo.0801469](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801469)
44. Schag K, Schönleber J, Teufel M et al (2013) Food-related impulsivity in obesity and binge eating disorder: a systematic review. *Obes Rev* 14:477–495. doi:[10.1111/obr.12017](https://doi.org/10.1111/obr.12017)
45. Wilson PWF, Grundy SM (2003) The metabolic syndrome. A practical guide to origins and treatment, part II. *Circulation* 108:1537–1540. doi:[10.1161/01.CIR.0000089506.12223.F1](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089506.12223.F1)
46. Conceição E, Mitchell JE, Vaz A et al (2014) The presence of maladaptive eating behaviors after bariatric surgery in a cross sectional study: importance of picking or nibbling on weight regain. *Eat Behav* 15:558–562. doi:[10.1016/j.eatbeh.2014.08.010](https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2014.08.010)
47. Roehrig M, Masheb RM, White M, Grilo CM (2009) The metabolic syndrome and behavioral correlates in obese patients with binge eating disorder. *Obes Silver Spring* 17:481–486. doi:[10.1038/oby.2008.560](https://doi.org/10.1038/oby.2008.560)
48. White M, Kalarchian M, Masheb RM et al (2010) Loss of control over eating predicts outcomes in bariatric surgery: a prospective 24-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 71:175–184. doi:[10.4088/JCP.08m04328blu.Loss](https://doi.org/10.4088/JCP.08m04328blu.Loss)

Diabetes Mellitus tipo 2, depressão e alterações do comportamento alimentar em doentes submetidos a cirurgia bariátrica

Isabel Brandão¹, Ana Marques Pinho², Filipa Arrojado³, Ana Pinto-Bastos⁴
José Maia da Costa⁵, Rui Coelho⁶, Conceição Calhau⁷, Eva Conceição⁸

¹ MD, Médica Psiquiatra. Depart. Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina do Porto, Centro Hospitalar São João (Porto, PT);

² Estudante Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina do Porto (Porto, PT);

³ MSc, Psicóloga. Depart. Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina do Porto, Centro Hospitalar São João (Porto, PT);

⁴ MSc, Psicóloga. Escola de Psicologia. Centro de Investigação em Psicologia, Universidade Minho (Braga, PT);

⁵ MD, Cirurgião Geral. Hospital de Braga (Braga, PT);

⁶ MD, PhD. Professor Associado. Depart. Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina do Porto, Centro Hospitalar São João (Porto, PT);

⁷ MD, PhD. Professora Auxiliar. Depart. Bioquímica, Faculdade de Medicina do Porto, Centro Hospitalar São João (Porto, PT);

⁸ PhD. Investigadora Auxiliar. Escola de Psicologia. Centro de Investigação em Psicologia, Universidade do Minho (Braga, PT);

Diabetes Mellitus Tipo 2, Depressão e Alterações do Comportamento Alimentar em Doentes Submetidos a Cirurgia Bariátrica



ARTIGO ORIGINAL

Type 2 Diabetes Mellitus, Depression and Eating Disorders in Patients Submitted to Bariatric Surgery

Isabel BRANDÃO¹, Ana Marques PINHO², Filipa ARROJADO¹, Ana PINTO-BASTOS³, José Maia da COSTA⁴, Rui COELHO¹, Conceição CALHAU⁵, Eva CONCEIÇÃO^{✉3}
Acta Med Port 2016 Mar;29(3):xxx-xxx ▪ <http://dx.doi.org/10.20344/amp.6399>

RESUMO

Introdução: A obesidade associa-se a um elevado número de comorbilidades, entre as quais a diabetes mellitus tipo 2 e a patologia psiquiátrica. A cirurgia bariátrica tem demonstrado ser a melhor solução para a perda de peso e a melhoria das complicações nos casos de obesidade mórbida. O objetivo deste estudo é o de analisar a evolução da diabetes mellitus tipo 2 e de variáveis psicopatológicas antes e depois da cirurgia bariátrica e verificar o seu impacto na perda de peso.

Material e Métodos: É um estudo longitudinal, que avalia 75 indivíduos antes e depois de serem submetidos a cirurgia bariátrica (47 - Banda gástrica; 19 - *Bypass Roux-en-Y* gástrico; 9 - *Sleeve* gástrico), com tempo de *follow-up* entre 18 e 46 meses. Os instrumentos de avaliação foram a entrevista clínica e os questionários *Eating Disorder Examination questionnaire* - EDE-Q e *Beck Depression Inventory* - BDI.

Resultados: Verificou-se melhoria relativamente à variável dicotómica diabetes mellitus tipo 2 após a cirurgia ($\chi^2 (1) = 26,132, p < 0,001$). Não ocorreu melhoria significativa em termos de patologia psiquiátrica quando a análise foi controlada para o tipo de cirurgia. Encontrámos uma associação significativa entre as variáveis em estudo no pós-cirúrgico e a perda de peso. Este modelo explica 27% da variação do peso após a cirurgia ($R^2 = 0,265$) e é significativo $F (3,33) = 2,981, p = 0,038$.

Discussão: A diabetes mellitus tipo 2, patologia depressiva ou do comportamento alimentar mostraram estar relacionados com a perda de peso. Não ficou esclarecido em que sentido esta relação é estabelecida, nem a relação que estas variáveis metabólicas e psicológicas possam ter entre si ao longo do período pós cirurgia bariátrica.

Conclusão: A diabetes mellitus tipo 2 evoluiu favoravelmente após a cirurgia. Diabetes mellitus tipo 2, depressão e patologia alimentar no período pós-cirúrgico associaram-se a menor perda de peso. As variáveis estudadas no período pré cirúrgico não contribuíram de forma significativa para a perda de peso.

Palavras-chave: Cirurgia Bariátrica; Comportamento Alimentar; Depressão; Diabetes Mellitus Tipo 2; Obesidade Mórbida.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is associated with a great number of complications, including type 2 diabetes *mellitus* and psychiatric pathology. Bariatric surgery is the best solution to weight loss and improvement of complications in morbid obese patients. This study aims to analyze the evolution of type 2 diabetes *mellitus* and psychopathologic variables before and after bariatric surgery and assess the importance of different variables in weight loss.

Material and Methods: This is a longitudinal study, which evaluates 75 patients before and after bariatric surgery (47 - LAGB - Laparoscopic Adjustable Gastric Band; 19 - RYGB - Roux-en-Y Gastric Bypass; 9 - Sleeve) with a follow-up time between 18 and 46 months. A clinical interview and self report questionnaires were applied - Eating Disorder Examination questionnaire - EDE-Q and Beck Depression Inventory - BDI.

Results: Results show an improvement in type 2 diabetes *mellitus* after surgery ($\chi^2 (1) = 26.132, p < 0.001$). There was not a significant improvement among psychiatric pathology when we controlled the analysis for the type of surgery. It was verified that type 2 diabetes *mellitus*, depression and eating disorders in post-operative period are associated with less weight loss. This model explains 27% of weight variance after surgery ($R^2 = 0.265$) and it is significant $F (3.33) = 2.981, p = 0.038$.

Discussion: Type 2 diabetes *mellitus*, psychiatric pathology and eating disorders after surgery influenced weight loss. It was not clear in what way this relation was verified, neither the relation that these metabolic and psychological variables may have during the postoperative period.

Conclusion: Type 2 diabetes *mellitus* improved after surgery. Type 2 diabetes *mellitus*, depression and eating disorders influenced weight loss in the postoperative period. These variables did not influence weight loss in the preoperative period.

Keywords: Bariatric Surgery; Depressive Disorder; Diabetes Mellitus, Type 2; Feeding and Eating Disorders; Obesity, Morbid.

INTRODUÇÃO

A obesidade define-se como um excesso de gordura corporal sendo avaliada pelo Índice de Massa Corporal (IMC) se igual ou superior a 30 kg/m² e classificada como obesidade mórbida quando o IMC é igual ou superior a 40 kg/m². É uma patologia preocupante devido ao crescente

1. Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Centro Hospitalar de São João. Porto. Portugal.

2. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. Escola de Psicologia. Centro de Investigação em Psicologia. Universidade do Minho. Braga. Portugal.

4. Serviço de Cirurgia. Hospital de Braga. Braga. Portugal.

5. Departamento de Bioquímica. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Eva Conceição. econceicao@psi.uminho.pt

Recebido: 13 de março de 2015 - Aceite: 28 de setembro de 2015 | Copyright © Ordem dos Médicos 2016



aumento do número de casos bem como das diversas comorbilidades a que está associada. Nos últimos 20 anos duplicaram os casos de obesidade mórbida, sendo estimada a existência de 400 milhões de obesos no Mundo.^{1,2}

Em Portugal, a sua prevalência tem vindo a aumentar, sendo que, entre 2003 e 2005, 52,4% da população portuguesa era obesa ou tinha excesso de peso, números que têm vindo a crescer.^{3,4}

Este problema de saúde pública está associado ao dobro da mortalidade e a um elevado número de comorbilidades, nomeadamente diabetes mellitus tipo 2, patologia psicológica ou psiquiátrica (como depressão, ansiedade ou perturbações alimentares), patologia cardiovascular e cancro. As comorbilidades associadas à obesidade mórbida são em grande parte responsáveis pelo seu mau prognóstico e pelo aumento dos custos associados à saúde.^{1,5,6}

A cirurgia bariátrica tem vindo a apresentar-se como o método mais eficaz para a obtenção de resultados satisfatórios em termos de perda de peso, melhoria das comorbilidades e aumento da sobrevida, estando indicada para doentes com obesidade mórbida (IMC > 40 kg/m²) ou IMC superior a 35 kg/m² na condição de ocorrerem importantes comorbilidades associadas.⁵⁻¹⁰ Está também descrita uma melhoria geral da qualidade de vida dos pacientes submetidos a este procedimento.^{11,12} Contudo, os resultados obtidos após este tipo de intervenção não são uniformes, existindo casos em que a perda de peso é insatisfatória, pelo que se tem tentado estudar quais os fatores relacionados com uma menor perda de peso em alguns doentes.^{13,17}

Dos diferentes tipos de procedimentos realizados na cirurgia bariátrica há dois efeitos preponderantes: os mal absorptivos e os de restrição. As cirurgias de mal absorção (como o *bypass* gástrico) permitem, através do encurtamento do trato gastrointestinal, uma diminuição do período de digestão e absorção de nutrientes, resultando num balanço de energia negativo e perda de peso. Os procedimentos restritivos (de que são exemplo a banda gástrica e parcialmente o *sleeve* gástrico) atuam devido a uma redução da capacidade de armazenamento do estômago, levando a um menor aporte calórico. Existem ainda métodos mistos, como o *bypass Roux-en-Y*.^{6,7}

Como referido anteriormente, os candidatos a cirurgia bariátrica têm frequentemente problemas metabólicos como a diabetes mellitus tipo 2. A literatura demonstra que existe uma melhoria significativa no que concerne a esta patologia após a realização de cirurgia bariátrica.^{6,11,18,19}

A literatura apoia também a hipótese de que os indivíduos obesos, nomeadamente os candidatos a cirurgia bariátrica, têm mais frequentemente patologia do foro psicológico/psiquiátrico relativamente a indivíduos não obesos; 20 a 60% dos doentes sofrem de doença psiquiátrica do eixo I,²⁰ sendo a depressão, a ansiedade e o *binge eating disorder* das patologias mais comuns.^{8,12,16,21} Observa-se também uma associação entre fatores psicológicos e psicossociais, comportamento alimentar disfuncional e obesidade.^{13,14,21,22}

Em termos de evolução após cirurgia bariátrica, os

estudos não são unânimes relativamente a este tópico, sendo que em alguns deles não são referidas melhorias significativas em termos de saúde mental.¹⁰ Noutros casos, verificaram-se melhorias em termos de patologia depressiva ou ansiosa, com melhores resultados para a depressão.^{12,18,19,23}

A diabetes mellitus tipo 2 e as perturbações do foro psicológico/psiquiátrico são problemas que ocorrem em simultâneo e que se poderão relacionar entre si, sendo importante compreender a sua evolução após realização de cirurgia bariátrica e a sua influência nos resultados da cirurgia.^{12,24,25} Tem sido demonstrado que tanto o comportamento alimentar^{14,22} como a depressão^{9,13} no período pós-cirúrgico se associam a uma menor perda de peso.⁸ Um estudo recente demonstrou a associação entre aumento de peso após a cirurgia e episódios de ingestão alimentar compulsiva, preocupações com a imagem corporal e sintomas depressivos.²⁶ Também a existência de diabetes mellitus tipo 2 tem vindo a ser associada a piores resultados de tratamento. No entanto, variáveis médicas e psicológicas são tradicionalmente avaliadas de forma independente e são reduzidos os estudos em que o impacto de fatores psicossociais é avaliado em conjunto com variáveis médicas no mesmo modelo de compreensão da sua possível relação com a perda de peso.^{21,27,28}

O objetivo deste estudo é, então, o de avaliar a evolução da diabetes mellitus tipo 2 e das variáveis psicopatológicas (depressão e patologia alimentar) antes e depois da realização de cirurgia bariátrica, bem como analisar a importância das diferentes variáveis nos resultados de perda de peso, testando um modelo integrado que incluía variáveis médicas e psicológicas.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é do tipo observacional e longitudinal de caráter retrospectivo e analisa dados de 75 indivíduos, antes e depois de serem submetidos a cirurgia bariátrica (47 - Banda gástrica; 19 - *Bypass* gástrico - RYGB; 9 - *Sleeve* gástrico), em dois Hospitais distintos: Centro Hospitalar de São João, no Porto, (n = 56; 74,7 %) e Hospital de Braga (n = 19; 25,3%). A recolha de dados foi efetuada entre janeiro de 2009 e junho de 2013. Os indivíduos tinham de reunir os seguintes critérios de inclusão: serem candidatos a cirurgia bariátrica; terem preenchido os questionários de autorrelato a seguir explicitados; terem sido observados durante um tempo de *follow-up* mínimo de 18 meses. Definiram-se como critérios de exclusão os doentes terem sido submetidos a cirurgia subsequente ou a ocorrência de gravidez durante o período de *follow-up*. Foi pedida aprovação pela comissão de ética das instituições envolvidas e todos os participantes preencheram consentimento informado.

Para avaliação dos sujeitos, utilizámos uma entrevista semiestruturada e questionários de autorrelato (*Beck Depression Inventory* - BDI e *Eating Disorder Examination questionnaire* - EDE-Q), tendo a entrevista sido realizada por psicólogo experiente neste tipo de avaliação. Os participantes eram avaliados antes da cirurgia e depois da cirur-

gia, sendo que o tempo de follow-up variou entre os 18 e os 46 meses.

Instrumentos

Entrevista clínica de acordo com a DSM-IV²⁰

Inclui dados que permitem determinar a caracterização sociodemográfica, tipo de cirurgia, tempo decorrido desde a intervenção e antecedentes clínicos relevantes. Os dados clínicos de diagnóstico e metabólicos foram retirados dos registos nos processos dos Hospitais.

Eating Disorder Examination questionnaire (EDE-Q)^{29,30}

Consiste num inquérito de autorrelato de 36 itens cujo objetivo é o de estimar a frequência e gravidade de comportamentos alimentares patológicos num espaço de 28 dias. A fidelidade e consistência deste método têm vindo a ser reconhecidas, sendo que em Portugal se verifica igualmente a validade do uso destes questionários. O objetivo da aplicação destes inquéritos é assim o de averiguar a existência de patologia alimentar.

Beck Depression Inventory (BDI)^{31,32}

Consiste num inquérito cujo objetivo é o de estimar a existência de sintomas depressivos nos últimos sete dias. Deste questionário fazem parte 21 perguntas de escolha múltipla, sendo cada pergunta avaliada de 0 a 3, num total cujo valor máximo é de 63. Tem sido demonstrado que este é um método fiável e aplicável também à população portuguesa.

Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

O diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 foi confirmado por médico endocrinologista de acordo com os critérios de diagnóstico vigentes na norma da Direção Geral de Saúde.³³

Análises estatísticas

Inicialmente utilizámos um teste de Qui-quadrado para avaliar a evolução da variável dicotómica 'diabetes mellitus tipo 2', antes e depois da realização de cirurgia bariátrica. Utilizámos também um teste de Modelo Linear Generalizado (ANOVA) para medidas repetidas de forma a analisar diferenças entre os dois momentos de avaliação nas variáveis psiquiátricas selecionadas para o estudo. As análises foram controladas para o tipo de cirurgia.

De forma a compreender o papel das variáveis em estudo na perda de peso, realizámos uma análise de Regressão Linear Múltipla. Deste modo, foi testada a influência das diferentes variáveis (diabetes mellitus tipo 2, depressão, e perturbações alimentares) no período pré-cirúrgico e no período pós-cirúrgico na perda de peso. A variável perda de peso foi definida pela percentagem de perda do peso em excesso desde a cirurgia até ao momento da avaliação.

Procedemos à análise dos dados recolhidos no programa IBM SPSS, Versão 20. Considerámos existir significância estatística para um valor de $p < 0,05$. Ocorreram diferenças no tamanho da amostra devido a *missing values*.

RESULTADOS

A amostra foi constituída por 75 participantes. Os sujeitos encontravam-se entre os 23 e os 64 anos de idade, sendo 64 participantes (85,3%) do género feminino e 11 participantes (14,7%) do género masculino. Destes, 47 (62,7%) foram submetidos a colocação de Banda gástrica, 19 (25,3%) foram submetidos a *bypass* Roux-en-Y gástrico (RYGB) e nove (12%) foram submetidos a *sleeve* gástrico. A Tabela 1 resume as características sociodemográficas da amostra. A Tabela 2 resume a informação relativa à evolução do IMC após o procedimento bem como os valores da percentagem de peso em excesso perdida.

Relativamente à evolução da diabetes mellitus tipo 2, os resultados revelaram que, na fase pré-cirurgia, 50,7% dos indivíduos ($n = 34$) não eram diabéticos. Na fase pós-cirurgia, 61,2% ($n = 41$) dos indivíduos encontravam-se sem doença. Verificou-se uma diferença significativa entre as fases pré e pós cirurgia, $\chi^2 (1) = 26,132$, $p < 0,001$. A proporção de doentes diabéticos que melhorou após a cirurgia foi estatisticamente significativa. A Tabela 3 resume a evolução da doença nesta amostra.

Em termos de evolução de patologia psiquiátrica, verificou-se que ocorreu uma melhoria estatisticamente significativa em termos de depressão (Wilk's Lambda = 0,89, $F = 1,38$, $p = 0,006$). Também a variável patologia alimentar apresentou melhoria após a cirurgia (Wilk's Lambda = 0,806, $F = 1,797$, $p = 0,008$). Quando controlada para o tipo de cirurgia, a análise não demonstrou diferenças estatisticamente significativas.

Para compreender o papel das diferentes variáveis (diabetes mellitus tipo 2, depressão - BDI e patologia alimentar - EDE-Q) na perda de peso, realizaram-se dois testes de Regressão Linear Múltipla, o primeiro utilizando as variáveis relativas ao período pré-cirurgia e o segundo estudando as variáveis relativas ao período pós-cirúrgico.

Tabela 1 - Características sociodemográficas da amostra

Género	
Feminino	64 (85,3%)
Masculino	11 (14,7%)
Idade	
Mínima	23 anos
Máxima	64 anos
Tempo de follow-up	
Mínimo	18 meses
Máximo	46 meses
Tipo de procedimento	
Banda gástrica	47 (62,7%)
Bypass Gástrico Roux-en-Y	19 (25,3%)
Sleeve Gástrico	9 (12,0%)
n = 75	

Tabela 2 - Evolução do IMC e percentagem de peso em excesso perdido

IMC pré-cirurgia	
Mínimo	34,53 kg/m ²
Máximo	59,82 kg/m ²
Médio	44,75 kg/m ²
IMC pós-cirurgia	
Mínimo	21,45 kg/m ²
Máximo	57,26 kg/m ²
Médio	32,79 kg/m ²
% de peso em excesso perdido	
Mínimo	-2,44% (ganho de peso)
Máximo	105,44%
Médio	55,56%

Relativamente ao primeiro teste, constatámos que as variáveis no período pré-cirúrgico não contribuíram de forma significativa para a perda de peso ($F(3,39) = 0,55$, $p = 0,65$).

Pelo contrário, as variáveis relativas ao período pós-cirúrgico mostraram associar-se significativamente a perda de peso. Segundo o teste de regressão linear múltipla, e sendo a variável dependente a perda de peso e as variáveis independentes a diabetes mellitus tipo 2, a patologia alimentar (EDE-Q) e a depressão (BDI), verificou-se uma associação significativa entre estes fatores e a perda de peso. De acordo com os resultados este modelo explica 27% da variação do peso após a cirurgia ($R^2 = 0,265$) e é significativo $F(3,33) = 2,981$, $p = 0,038$. A diabetes mellitus tipo 2 foi a variável que demonstrou associar-se de forma mais relevante a perda de peso ($\beta = -0,484$, $t = -2,373$, $p = 0,024$). A patologia alimentar ($\beta = -0,1$, $t = -0,38$, $p = 0,341$) e a depressão ($\beta = -0,249$, $t = -0,967$, $p = 0,341$) contribuíram também, ainda que de forma marginalmente significativa, para a perda de peso.

DISCUSSÃO

Neste estudo, verificámos uma melhoria estatisticamente significativa em termos da diabetes mellitus tipo 2 após cirurgia bariátrica, o que está de acordo com o referido na literatura.^{6,11,18,19} Contudo, o tempo de *follow-up* destes doentes é ainda relativamente curto (mínimo de 18 meses, máximo de 46 meses), sendo que seria fundamental manter o acompanhamento dos doentes de forma a analisar a evolução ao longo do tempo – existe inclusivamente um artigo que refere que a resolução da diabetes mellitus tipo 2 é três vezes mais frequente aos 10 anos comparativamente a métodos de intervenção não cirúrgicos.³⁴

Constatámos que as variáveis psicopatológicas utilizadas neste estudo evoluíram favoravelmente após intervenção cirúrgica, mas apenas quando a análise não foi controlada para o tipo de cirurgia. Este aspeto relaciona-se possivelmente com o facto de a melhoria sintomática estar associada principalmente à realização de *bypass* gástrico, possivelmente por implicar perdas de peso mais acentuadas, menos efeitos laterais associados, maior grau de satisfação com o procedimento ou outras condicionantes.

Estudos anteriormente realizados sugerem que a realização de cirurgia bariátrica em doentes obesos favorece a melhoria em termos de patologia psiquiátrica.^{12,18,19,23} Contudo, esta é uma área de conhecimento que necessita de maior investigação porque estes resultados não são consistentes entre os diferentes estudos.¹¹

A existência de diabetes mellitus tipo 2 no período pós-cirurgia associou-se a uma menor percentagem de peso perdido (sendo, das variáveis analisadas, aquela que mais impacto teve na perda de peso). Como referido, a variável em análise não influencia a perda de peso quando presente no período pré-cirúrgico. De facto, há na literatura evidência de que a resolução da diabetes mellitus tipo 2 está relacionada com a perda de peso após a cirurgia, pelo que a não resolução desta patologia poderá contribuir para uma menor perda de peso.³⁵

A relação da patologia psiquiátrica com o peso perdido é controversa. De acordo com este estudo, a depressão foi uma das variáveis que integrou o modelo associado a perda de peso. A literatura demonstra que o impacto do estado psiquiátrico nos resultados de perda de peso após cirurgia não é claro.²¹ De facto, o funcionamento psicossocial e as doenças psiquiátricas no período pós cirúrgico podem, por um lado, influenciar a perda de peso, e por outro, serem influenciados por esse resultado.^{12,16} Com este estudo não foi possível esclarecer se o facto de os doentes se encontrarem num pior estado psicológico levou a uma menor perda de peso ou se foi o facto de não terem obtido o resultado pretendido que contribuiu para um pior estado em termos de saúde mental.

Outro resultado obtido foi o de que a existência de perturbações alimentares no período pós-cirurgia se relaciona com a percentagem de peso perdido, o que está de acordo com a literatura. Efetivamente concluiu-se em vários estudos que a existência de perturbações alimentares no pós-cirúrgico prediz um pior resultado (menos perda de peso), mas não no pré-cirúrgico, tal como se verificou neste caso.^{12,17}

O facto de este ser um estudo longitudinal confere robustez aos nossos resultados. No entanto, possui limitações que importa referir. De forma a melhor sustentar os dados obtidos, teria sido vantajosa uma maior uniformidade em relação ao tipo de cirurgia efetuado, assim como

Tabela 3 - Evolução da diabetes mellitus tipo 2

Pré-cirurgia	50,7% (n = 34) não diabéticos	49,3% (n = 33) diabéticos
Pós-cirurgia	61,2% (n = 41) não diabéticos	38,8% (n = 26) diabéticos

proveitosa a obtenção de uma maior amostra de sujeitos, bem como um tempo de *follow-up* mais alargado. Além disso, convém lembrar que o estudo se baseou em questionários de autoavaliação, o que se pode traduzir em viés (como por exemplo viés de memória ou de classificação no que concerne ao diagnóstico da psicopatologia).

CONCLUSÃO

Com este estudo verificámos que, após a realização de cirurgia bariátrica, existe efetivamente uma melhoria em termos de diabetes mellitus tipo 2. Constatámos ainda que os fatores diabetes mellitus tipo 2, depressão e patologia alimentar influenciam a perda de peso no período pós-cirúrgico.

Os resultados obtidos ressaltam a importância de um seguimento continuado pela Psiquiatria em doentes submetidos a cirurgia bariátrica. Assim sendo, urge a necessidade de criar estratégias individualizadas em termos de acompanhamento psicológico/psiquiátrico de modo a aumentar o sucesso obtido com a cirurgia bariátrica.

A avaliação da depressão e sobretudo das alterações do comportamento alimentar nos doentes submetidos a cirurgia bariátrica deve ter em conta o tipo de cirurgia escolhida.

Será importante a realização de estudos posteriores de forma a corrigir as limitações referidas neste trabalho, bem como investigar novas variáveis que possam ter um papel preponderante na perda de peso, influenciando assim o sucesso destas intervenções.

REFERÊNCIAS

1. Al-Hadithy N, Mennie J, Magos T, Stewart K. Desire for post bariatric body contouring in South East Scotland. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66:87-94.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:1-25.
3. do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev*. 2008;9:11-9.
4. do Carmo I, dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Prevalence of obesity in Portugal. *Obes Rev*. 2006;7:233-7.
5. Woodman G, Cywes R, Billy H, Montgomery K, Cornell C, Okerson T. Effect of adjustable gastric banding on changes in gastroesophageal reflux disease (GERD) and quality of life. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:581-9.
6. Cannon CP, Kumar A. Treatment of overweight and obesity: lifestyle, pharmacologic, and surgical options. *Clin Cornerstone*. 2009;9:55-68.
7. Bariatric surgery for people with diabetes and morbid obesity: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2009;9:1-23.
8. Gradaschi R, Noli G, Cornicelli M, Camerini G, Scopinaro N, Adami GF. Do clinical and behavioural correlates of obese patients seeking bariatric surgery differ from those of individuals involved in conservative weight loss programme? *J Hum Nutr Diet*. 2013;26:S34-8.
9. Junior WS, do Amaral JL, Nonino-Borges CB. Factors related to weight loss up to 4 years after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2011;21:1724-30.
10. Kaul A, Sharma J. Impact of bariatric surgery on comorbidities. *Surg Clin North Am*. 2011;91:1295-312.
11. Julia C, Ciangura C, Capuron L, Bouillot JL, Basdevant A, Poitou C, et al. Quality of life after Roux-en-Y gastric bypass and changes in body mass index and obesity-related comorbidities. *Diabetes Metab J*. 2013;39:148-54.
12. de Zwaan M, Enderle J, Wagner S, Muhlans B, Ditzgen B, Gefeller O, et al. Anxiety and depression in bariatric surgery patients: a prospective, follow-up study using structured clinical interviews. *J Affect Disord*. 2011;133:61-8.
13. Sousa P, Bastos AP, Venancio C, Vaz AR, Brandao I, Costa JM, et al. Compreender a sintomatologia depressiva após a cirurgia bariátrica: o papel do peso, da alimentação e da imagem corporal. *Acta Med Port*. 2014;27:450-7.
14. Conceição E, Bastos AP, Brandao I, Vaz AR, Ramalho S, Arrojad F, et al. Loss of control eating and weight outcomes after bariatric surgery: a study with a Portuguese sample. *Eat Weight Disord*. 2014;19:103-9.
15. Sjostrom CD. Surgery as an intervention for obesity. Results from the Swedish obese subjects study. *Growth Horm IGF Res*. 2003;13:S22-6.
16. Mitchell JE, Crosby R, de Zwaan M, Engel S, Roerig J, Steffen K, et al. Possible risk factors for increased suicide following bariatric surgery. *Obesity*. 2013;21:665-72.
17. Kinzl JF. Morbid obesity: significance of psychological treatment after bariatric surgery. *Eat Weight Disord*. 2010;15:e275-80.
18. Behrens C, Tang BQ, Amson BJ. Early results of a Canadian laparoscopic sleeve gastrectomy experience. *Can J Surg*. 2011;54:138-43.
19. Mathus-Vliegen EM, de Weerd S, de Wit LT. Health-related quality-of-life in patients with morbid obesity after gastric banding for surgically induced weight loss. *Surgery*. 2004;135:489-97.
20. DSM-IV – (1994). American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington: American Psychiatric Association; 1994
21. Sarwer DB, Wadden TA, Fabricatore AN. Psychosocial and behavioral aspects of bariatric surgery. *Obes Res*. 2005;13:639-48.
22. Meany G, Conceição E, Mitchell JE. Binge eating, binge eating disorder and loss of control eating: effects on weight outcomes after bariatric surgery. *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22:87-91.
23. Assimakopoulos K, Karaivazoglou K, Panayiotopoulos S, Hyphantis T, Ionomou G, Kalfarentzos F. Bariatric surgery is associated with reduced depressive symptoms and better sexual function in obese female patients: a one-year follow-up study. *Obes Surg*. 2011;21:362-6.
24. Webb JB, Applegate KL, Grant JP. A comparative analysis of Type 2 diabetes and binge eating disorder in a bariatric sample. *Eat Behav*.

- 2011;12:175-81.
25. Zhang J, Xu CP, Wu HX, Xue XJ, Xu ZJ, Li Y, et al. Comparative study of the influence of diabetes distress and depression on treatment adherence in Chinese patients with type 2 diabetes: a cross-sectional survey in the People's Republic of China. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1289-94.
26. Ramalho S, Bastos AP, Silva C, Vaz AR, Brandao I, Machado PP, et al. Excessive skin and sexual function: relationship with psychological variables and weight regain in women after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014.
27. Clark MM, Balsiger BM, Sletten CD, Dahlman KL, Ames G, Williams DE, et al. Psychosocial factors and 2-year outcome following bariatric surgery for weight loss. *Obes Surg*. 2003;13:739-45.
28. Sutton D, Raines DA. Health-related quality of life following a surgical weight loss intervention. *Appl Nurs Res*. 2010;23:52-6.
29. Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord*. 1994;16:363-70.
30. Machado PP, Martins C, Vaz AR, Conceição E, Bastos AP, Goncalves S. Eating disorder examination questionnaire: psychometric properties and norms for the Portuguese population. *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22:448-53.
31. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35:416-31.
32. Vaz Serra A, Pio Abreu J. Aferição dos quadros clínicos depressivos. I-Ensaio de aplicação do "Inventário Depressivo de Beck" a uma amostra portuguesa de doentes deprimidos. *Coimbra MED* 1973; XX:623-644
33. Boavida JM, Duarte A, Vicente LF, Ruas MA, Melo PC. Norma 002/2011 Diagnóstico e Classificação de Diabetes Mellitus. Lisboa: DGS; 2011.
34. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683-93.
35. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:248-56.e5.

**Endocrine disruptors levels and mental health profile
in patients undergoing bariatric surgery**

José Costa^{a,b}, Diogo Pestana^{a,b}, Diana Teixeira^b, Sónia Norberto^b, Gil Faria^{a,c}, Eva Conceição^d,
Sofia Ramalho^d, Ana Pinto-Bastos^d, Luísa Correia-Sá^e, Valentina F Domingues^e, Cristina Delerue-Matos^e,
Isabel Brandão^f, Conceição Calhau^{a,b}

^a CINTESIS - Center for Research in Health Technologies and Information Systems (Oporto, PT);

^b Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Porto, Centro de Investigação Médica (Oporto, PT);

^c General Surgery Department, Oporto Hospital Center (Oporto, PT);

^d School of Psychology, University of Minho (Braga, PT);

^e Requimte - Instituto Superior de Engenharia, Instituto Politécnico do Porto (Oporto, PT);

^f Faculty of Medicine, University of Porto, Centro Hospitalar São João (Porto, PT);

Endocrine disruptors levels and mental health profile in patients undergoing bariatric surgery.

José Costa^{a,b}, Diogo Pestana^{a,b}, Diana Teixeira^b, Sónia Norberto^b, Gil Faria^{a,c}, Eva Conceição^d, Sofia Ramalho^d, Ana Pinto-Bastos^d, Luísa Correia-Sá^e, Valentina F Domingues^e, Cristina Delerue-Matos^e, Isabel Brandão^f, Conceição Calhau^{a,b}

^aCINTESIS – Center for Research in Health Technologies and Information Systems, P-4200-450 Porto, Portugal

^bDepartment of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Porto, Centro de Investigação Médica, P-4200-450 Porto, Portugal

^cGeneral Surgery Department, Oporto Hospital Center, Porto, Portugal

^dSchool of Psychology, University of Minho, Campus Gualtar, 4710-057, Braga, Portugal

^eRequimte – Instituto Superior de Engenharia, Instituto Politécnico do Porto, 4200-072 Porto, Portugal

^fFaculty of Medicine, University of Porto, Hospital de São João, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200 – 319 Porto, Portugal

Corresponding author

Conceição Calhau

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Porto, Centro de Investigação Médica, Rua Dr. Plácido da Costa, 4200-450 Porto, Portugal.

Tel: (+351) 220426653; E-mail: ccalhau@med.up.pt

Keywords: Metabolic dysfunction, Obesity, Persistent organic pollutants, POPs, Psychometric assessment.

Abbreviations used: AT - Adipose tissue (scAT – subcutaneous adipose tissue; vAT – visceral adipose tissue); CRP – C reactive Protein; Σ – Sum; EDCs – Endocrine disruptor chemicals; Hgb1c – Glycated hemoglobin; HDL – High-density lipoprotein; HOMA2 – Homeostatic model assessment 2 (IR – insulin resistance; S – Insulin sensitivity; $\beta\%$ – β -cell function); LDL – Low-density lipoprotein; M – Mean; Mdn – Median; r – Pearson correlation coefficient; Rs – Spearman correlation coefficient; SD – Standard deviation; POP – Persistent organic pollutant.

Word count: 2914

Tables: 5

References: 44

ABSTRACT

Objectives: Obesity is a risk factor for the development of psychopathology, but the relation is bidirectional and the psychological characteristics have great impact on the development of the obesity. Organic pollutants, with endocrine disruptor activities have been described as metabolic disruptors. However, there is a gap on the knowledge concerning its neurobehavioral effects. The aims of this study were to assess the metabolic, psychometric and endocrine disruptors contamination profile of an obese women sample and to explore hypothetical relations between them.

Methods: This study was conducted in 39 obese women ranging from 23 to 62 years old undergoing bariatric surgery. Blood and adipose tissue (AT) samples (from visceral (vAT) and abdominal subcutaneous (scAT) localizations) were collected during surgery. In blood and AT depots, it was studied the presence of thirteen different POPs (organochloride compounds) by gas chromatograph coupled to an electron capture detector (GC-ECD).

Results: Our results showed significant correlations between plasma POP concentrations and psychometric scales. The Σ POPs in plasma correlated negatively with BIS-11 non-planned impulsivity scale, BSQ score and showed the same tendency, although not statistically significant, with EDE total score, suggesting that the individuals with lower impulsivity levels, with less dysfunctional concerns about body shape and less disordered eating behavior had higher levels of POPs present in plasma.

Conclusions: Further targeted investigation is required to better understand the possible causes for the associations found between POP levels and psychometric parameters, a valuable knowledge for better future environmental risk assessment and regulation.

What this paper adds

- There is a lack of knowledge to understand the neurobehavioral effects of POPs in humans, namely in obesity
- POP levels in adipose tissue does not correlate with psychometric results
- POP plasmatic levels correlates positively with healthier psychometric state
- Higher plasmatic POP levels may result from bigger behavior-driven weight loss
- Understanding of these possible causal factors in psychology pathology will lead to better environmental risk assessment and regulation

Introduction

Pathogenesis of obesity is known to be multifactorial and the factors that influence its development are far from being fully understood. However, we know that it takes a favorable genetic background and the contribution of behavioral and environmental factors for the establishment of obesity, being the latter two the workable part to change.

On the other hand, obesity is a risk factor for the development of psychopathology¹, but the relation is bidirectional and the psychological characteristics have great impact on the development of the obesity.

Recent evidence suggests that endocrine disruptor chemicals (EDCs) can be involved in metabolic dysfunction, and so are considered environmental “obesogens”². This group of compounds include the persistent organic pollutants (POPs) which can alter the normal metabolic functions of, namely, the adipose tissue (AT) causing not only obesity, but even further, contributing independently to metabolic syndrome (MetS)³. Indeed, previous research from our group provided significant evidence of POPs’ responsibility in dysmetabolic obesity^{4,5}.

POPs are man-made chemical substances, lipophilic, with strong bioactive effects in most cases. They are resistant to natural degradation processes, their leading way of human contamination is through food ingestion, and are ubiquitous — studies suggest that generally they are found in human organisms in mixtures up to several dozens of different compounds⁶. Their intrinsic characteristics make them accumulate preferably in the AT, suffer bioaccumulation and biomagnification, and reach higher concentrations on the top of the food chain^{7,8}.

Recently, POPs have been drawing more attention also in the research of their neurobehavioral effects, which are far from being completely clarified, as several

studies point out different conclusions^{9 10}. In fact, another way of them to interact with obesity would possibly be through behavioral changes.

The aims of this study were to assess the metabolic, psychometric and EDCs contamination profile of a sample of women with morbid obesity and to explore hypothetical relations between them.

2. Materials and Methods

2.1. Study participants

Bariatric surgery candidates who were participating in two different research studies (one assessing psychological features and the other assessing POP concentrations in AT and plasma and metabolic profile) in a main public hospital center in the north of Portugal were included in this study^{4 11}. A total of 39 female patients, aged between 23 and 62 years ($M=41.7$; $SD=10.8$), were simultaneously assessed in both research protocols, gathering for that reason the required criteria to enter this study.

The participation of the human subjects did not occur until after informed consent was signed. The study protocol was approved by the S.João Hospital's Ethics Committee (Porto, Portugal).

2.2. Psychological Assessment and procedure

This study was a longitudinal protocol aiming to investigate psychological predictors of weight outcomes, conducted between January 2011 and December 2013. Pre-operative patients were recruited consecutively and evaluated the day before surgery. Assessment included:

- Protocolled clinical interview, assessing clinical features and also socio-demographic data.
- Eating Disorder Examination – Questionnaire, EDE-Q ¹². A self-report questionnaire to assess eating disorder symptoms and common characteristics. This 28 items questionnaire generates 4 subscale scores (restraint, eating concern, shape concern, and weight concern), as well as a global score. Patients answer in a 7-point scale (i.e. 0–6) indicating the number of days out of the previous 28 in which particular behaviors, attitudes, or feelings occurred.
- Barratt Impulsivity Scale – BIS-11 ¹³. A 30 items self-report questionnaire developed to assess impulsivity, designed as a 4-points rating scale (Never to Always). The scale allows three subscores: motor (acting without thinking), cognitive (quick decisions), and non-planning (present orientation).
- Body Shape Questionnaire – BSQ ¹⁴. A 34 item self-report questionnaire to evaluate concerns about body and shape in eating disorders patients. Respondents answer rating in a 0 to 6 scale, regarding feeling about their appearance over the past four weeks. It generates a total score with higher scores corresponding to clinically relevant concerns about weight and shape.
- Beck Depression Inventory, BDI ¹⁵. The widely known self-report questionnaire, commonly used in research as a measure of depression symptomatology.

2.3. Clinical and biochemical parameters

Anthropometrics, adiposity-related markers and other clinical variables were assessed in a preoperative consultation. The MetS components were classified according to the

Harmonized Criteria ¹⁶, subjects with three or more of the following criteria were defined as having MetS: abdominal obesity (waist circumference ≥ 88); high triglycerides (≥ 150 mg/dL); low HDL cholesterol (< 50 mg/dL); high blood pressure ($\geq 130/85$ mmHg); and high fasting glucose (≥ 100 mg/dL). Treatment for any of these conditions was also considered a positive result. The 10-year cardiovascular risk was estimated using Framingham risk score ¹⁷.

Blood samples were collected after an overnight fast and measures of insulin resistance (HOMA-IR) and beta-cell function (HOMA-B) were calculated with the homeostatic model assessment (HOMA2) ¹⁸. Routine serum chemistries were measured using conventional methods with an Olympus AU5400® automated clinical chemistry analyzer (Beckman-Coulter®, Izasa, Porto, Portugal). Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated according to Friedewald's equation ¹⁹. Insulin was measured by an electrochemiluminescent immunoassay using a Cobas® e411 automated analyzer (Roche®, Lisbon, Portugal) and glycated haemoglobin (HbA1c) was measured with an ion-exchange HPLC system with a D-10™ Bio-Rad® analyzer (Bio-Rad®, Porto, Portugal).

2.4. Adipose tissue management

Human AT samples from two different depots were collected during bariatric surgery: vAT corresponded to omental fat and scAT to subcutaneous abdominal fat. After being excised, AT samples were coded, processed and divided into different portions and stored at -80 °C.

2.5. Chemicals and reagents

Ethanol solution (EtOH) was obtained from Panreac[®] (Barcelona, Spain) and n-hexane was purchased from Sigma-Aldrich[®] (Madrid, Spain). The POPs aldrin, dieldrin and endrin were obtained from Pestanal Fluka[®] (Madrid, Spain), hexachlorobenzene (HCB) and hexachlorocyclohexane lindane (HCH Lindane) were obtained from Pestanal Riedel-de Haën[®] (Madrid, Spain), Σ hexachlorocyclohexane (sum of α -HCH, β -HCH and δ -HCH) was obtained from Sigma-Aldrich[®] (Madrid, Spain). Endosulfan I, endosulfan II, methoxychlor, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD), *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethane (*p,p'*-DDD) and *p,p'*-dichlorodiphenyltrichloroethane (*o,p'*-DDT) were obtained from Supelco[®] (Madrid, Spain). *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethylene (*p,p'*-DDE), was obtained from Chem Service[®] (West Chester, United States of America (USA)).

2.6. Assessment of POP concentrations in plasma and adipose tissue

A previously described method was used in POP analysis²⁰. The procedure included standardized extraction of 200 mg of AT, clean up using solid phase extraction columns Strata C18-E (SPE, 500 mg/3 mL, 55 mm), purchased from Phenomenex (Torrance, CA, USA) and quantification by gas chromatography with electron-capture detection (GC-ECD) a Shimadzu GC-2010, equipped with a capillary column of 30 m ZB-XLB (0.25 mm i.d. 0.25 μ m film thickness, Zebron-Phenomenex). 4-4'-dichlorobenzophenone was used as internal standard. The results were expressed as ng of POPs/g of fat and are a mean of three individual determinations of the same sample. The POPs above-mentioned were quantified in plasma samples stored at -80°C collected preoperatively. The samples were analysed using the methodology described

by Covaci ²¹ with some adjustments namely the involvement of solid-phase extraction and final determination using a gas chromatograph coupled to an electron capture detector (GC-ECD). The results were expressed as ng of POPs/ml of plasma.

2.7. Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS, 22.0 version statistical software, IBM Corp®, New York, USA). Since most of the data does not have a normal distribution it is described as median, 75th and 25th percentile. Mann-Whitney (Wilcoxon) test was used to compare the median concentration of POPs in vAT and scAT. The association between POPs concentration in vAT, scAT and plasma and the results of the psychometric assessment was tested using Spearman's rank correlation coefficients. The variables that were considered normally distributed (including the psychometric scales and POP's plasmatic concentrations) are described with mean and standard deviation, and the Pearson product-moment correlation coefficient was used to test associations between them. All tests were two-tailed and $p < 0.05$ were regarded as significant.

3. Results

3.1. Metabolic profile

Metabolic assessment data is described in Table 1. Mean BMI was 46.5 kg/m², and around half (47%, N=19) the women were in the menopause. Most of the subjects, 78%, did not consume alcoholic beverages (N=27) and 22% were smokers (N=36). The majority of participants (68%, N=19) reported that they do not practice physical

exercise regularly. Proximately half the subjects (51%, N=39) had Hypertension, 31% (N=39) had Diabetes Mellitus Type 2, 18% (N=19) had sleep obstructive apnea, and as much as 70% (N=37) fulfilled criteria for metabolic syndrome diagnosis.

Table 1 — Metabolic characterization of the study subjects.

N	Parameters	Mean	Standard deviation	Median	P25	P75
39	Weight - kg	118.72	13.71	117.00	110.00	127.00
39	BMI - kg/m ²	46.51	5.61	47.50	42.20	49.60
39	Duration of obesity - years	19.03	9.42	17.00	12.00	25.00
25	Waist-to-hip ratio	0.89	0.06	0.88	0.85	0.94
26	10 years CVD risk - %	7.37	8.71	3.04	0.97	11.82
28	CRP - mg/L	11.10	9.03	9.05	4.30	16.53
39	Triglycerides - mg/dL	122.31	43.16	107.00	88.00	145.00
39	HDL cholesterol - mg/dL	54.59	12.43	55.00	44.00	63.00
39	Direct LDL cholesterol - mg/dL	141.28	32.75	137.00	127.00	146.00
39	Total cholesterol - mg/dL	216.49	36.87	214.00	200.00	236.00
39	Glucose - mg/dL	101.36	20.63	95.00	86.00	111.00
39	HgbA1c - %	5.96	0.86	5.70	5.50	6.10
34	HOMA2-IR	2.71	1.52	2.58	1.68	3.48
34	HOMA2-S %	48.99	28.88	38.75	28.75	59.75
34	HOMA2-β %	166.10	78.69	146.95	121.85	178.98
37	Aspartate aminotransferase (AST) - U/L	24.22	11.93	20.00	16.50	27.00
38	Alanine aminotransferase (ALT) - U/L	28.47	16.83	23.50	17.75	32.25
38	Gamma glutamyl transpeptidase (G-GT) - U/L	35.34	21.88	28.50	19.75	45.00
39	Alkaline phosphatase (ALP) - U/L	70.18	20.73	69.00	59.00	83.00
38	Total bilirubin - mg/L	0.58	0.23	0.51	0.40	0.70
39	Urea - g/L	34.85	10.36	33.00	26.00	41.00
39	Creatinine - mg/L	1.01	1.12	0.82	0.78	0.89

Most cases (85%) were obese for 10 or more years, with a mean duration of 19 years (SD=9.4, N=39). The waist-to-hip ratio median was 0.88 (P75=0.94, P25=0.85, N=25) and according to the Framingham Risk Score the 10 years' CVD risk median was 3% (P75=11.8, P25=1.0, N=26).

As for the plasma lipid profile, 23% had elevated triglyceride (≥ 150 mg/dl) (M=122.3; SD=43.2 mg/dL), 82% elevated total cholesterol (≥ 200 mg/dl) (M=216.5; SD=36.9 mg/dL), 18% elevated LDL cholesterol (≥ 160 mg/dl) (M=141.3; SD=32.7 mg/dL), and only 10 % had low levels of HDL cholesterol (≤ 40 mg/dl) (M=54.6; SD=12.4 mg/dL).

Glucose metabolism indicators were also assessed: 36% of the subjects had elevated fasting glucose (>100 mg/dL); 15% had HgA1C higher than 6.5%, which is consistent with diabetes diagnosis with a poor glycemic control, and 38% had values in the pre-diabetic range (5.7 to 6.4%). The results of the HOMA2 pointed 34% (N=34) of the women as having elevated values (>1) on the insulin resistance index, and 88% of the women (N=34) as having the *beta* cell function estimate higher than the value defined as normal (100%)¹⁸.

The nonspecific inflammation marker CRP was abnormally elevated (>10 mg/dL) in 26% (N=28) of the subjects (Mdn=9.05; P75=16.53, P25=4.30 mg/L).

3.2. POPs evaluation

The descriptive statistics of the POP levels are presented in Table 2 and 3. Median Σ POPs concentration in AT was 473.3, ranging from 103.5 to 1452.0 ng/g of fat. The vAT contributed more to this value than scAT. Σ POPs concentration in vAT (Mdn=271.9; P75=395.5, P25=179.3), was apparently higher than in scAT (Mdn=211.0; P75=322.6, P25=143.5) but did not reach statistical significance in the comparison through Wilcoxon test ($p=0.096$). In the DDs subgroup the comparison was similar, since the Σ DDs concentration in vAT median was 46.4 ng/g of fat (P75=152.7,

P25=24.8) and the Σ DDs concentration in scAT median was 27.1 ng/g of fat (P75=49.7, P25=5.0), but there was no significant difference ($p=0.286$).

As for the plasmatic levels, Σ POPs mean was 31.06 ng/ml with standard deviation of 23.3 ng/ml.

Table 2 and 3 – POP levels in adipose tissue (subcutaneous and visceral) and plasma.

N	POP levels (ng/g of fat)	Median	P25	P75	vAT vs scAT (Wilcoxon test)
28	Σ POPs in vAT	271.91	179.35	395.54	$p=0.096$
26	Σ POPs in scAT	211.06	143.54	322.62	
28	Σ POPs in AT	473.26	344.19	669.85	
23	Σ DDs in vAT	46.44	24.83	152.683	$p=0.286$
13	Σ DDs in scAT	27.11	4.97	49.73	
25	Σ DDs in AT	68.07	25.65	208.68	

N	POP levels (ng/ml of plasma)	Mean	Standard deviation
28	Σ POPs plasma	31.06	23.28

3.3. Psychometric scales

As for the psychometric assessment we found that according to BDI results (Mdn=8.5; P75=14.25, P25=3.0), 32% of the subjects ($n=12$, $N=38$) presented depressive symptomatology above cut off (12)²².

Regarding the impulsiveness scale (BIS-11) ($M=56.13$; $SD=9.93$) 87 % of the subjects ($n=34$, $N=39$) ranked higher than 45, suggesting high impulsivity levels for this subgroup¹³.

According to EDE-Q results ($M=2.66$; $SD=1.29$) 63% of the subjects ($n=14$, $N=38$) presented clinically significant levels of eating disorder psychopathology (>2.12)²³.

Lastly, regarding body shape concerns and dissatisfaction, evaluated with BSQ, we found that the mean value in our sample (M=107.9; SD=35.5) is similar to the values found in markedly concerned women (M=109.0) than to values of non-concerned groups (M=55.9) as described previously²⁴.

3.4. Correlations

To investigate a putative association between POP levels and eating behavior or psychological state, we tested correlations between Σ POPs concentration in AT and plasma, and the psychological results. Table 4 shows the tested associations.

Table 4 Tested correlations between POPs in AT and psychometric assessment

Spearman correlation test		Σ POPs in vAT	Σ POPs in scAT	Σ POPs in AT	Σ DDs in vAT	Σ DDs in scAT	Σ DDs in AT
EDE-Q	Rs	0.114	0.236	0.162	0.033	0.104	0.055
	p	0.606	0.437	0.438	0.868	0.612	0.78
	N	23	13	25	28	26	28
BIS-11 total score	Rs	-0.091	0.349	0.023	-0.186	0.036	-0.093
	p	0.679	0.242	0.914	0.344	0.860	0.637
	N	23	13	25	28	26	28
BIS-11 non planed impulsivity	Rs	-0.06	0.339	0.080	-0.192	-0.140	-0.216
	p	0.787	0.257	0.705	0.328	0.496	0.271
	N	23	13	25	28	26	28
BSQ	Rs	0.050	-0.176	0.062	0.017	-0.047	-0.019
	p	0.821	0.565	0.767	0.933	0.821	0.922
	N	23	13	25	28	26	28
BDI	Rs	0.126	0.011	0.019	-0.028	-0.020	-0.034
	p	0.566	0.971	0.929	0.892	0.926	0.866
	N	23	13	25	27	25	27

No statistically significant correlation was found between the AT concentration of the different classes of POPs, either in scAT or vAT, and the results of the psychometric assessment. This suggests that the presence of POPs in ATs is not (directly) associated with disordered eating behaviors or psychopathology.

Table 5 presents the associations tested with Pearson correlation test. Significant correlations were found between plasma POP concentrations and psychometric scales. The Σ POPs in plasma correlated negatively with BIS-11 non-planned impulsivity scale (r : -0.490; $n=28$; $p=0.008$), BSQ score (r : -0.414; $n=28$; $p=0.028$) and showed the same tendency, although not reaching statistical significance, with EDE total score (r : -0.306; $n=27$; $p=0.120$), suggesting that the individuals with lower impulsivity levels, with less dysfunctional concerns about body shape and less disordered eating behavior had higher levels of POPs present in plasma. We also tested the association with BDI but found no correlation (R_s : -0.115; $n=27$; $p=0.569$).

Table 5 Correlations between POP plasmatic concentrations and psychometric assessment

Pearson correlation test		EDE-Q	BIS-11total score	BIS-11 non planned impulsivity	BSQ
Σ POPs plasma	r	-0.306	0.022	-0.490**	-0.414*
	p	0.12	0.911	0.008	0.028
	N	27	28	28	28

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

4. Discussion

Overweight individuals may have a higher incidence of depression²⁵ and psychological comorbidity than general population¹, but when we consider morbid obesity, as it is the case of the subjects from this study, there is a much stronger evidence and correlation, with a higher prevalence of depression, anxiety and any other mood or personality disorder¹.

Up to date there are still not many broad population studies evaluating POP contamination levels of a great number of compounds simultaneously. Additionally, there are hundreds of different EDCs, frequent variability between studies regarding the searched compounds, as well as equipment and techniques used in these evaluations, limiting the ability to make quantitative comparisons.

As expected for a severe obese population, a great percentage of participants presented clinically significant levels of psychological distress and depression, impulsiveness, disordered eating symptoms and body image concerns. Moreover, high prevalence of metabolic syndrome, dyslipidemia, high blood pressure and high fasting glucose were found.

The main aim of this study was to explore the putative relation between POP levels and behavioral or psychological condition. Current literature on POP's neurobehavioral and psychological effects is ambiguous^{10 26}. Considering acute exposure, evidence points for clear adverse effects, associating exposure to POPs with more psychopathology and behavior deviances^{10 27}. However, for chronic lower-dose exposures, while some studies show deleterious effects in animal models²⁸⁻³² and in humans³³, others imply a possible beneficial effect or, at least, a negative correlation with neurobehavioral impairments^{34 35}. Some others simply found no relation between POPs exposure and behavioral or psychological changes^{27 36}.

POPs concentration in the AT is considered a chronic, more stable marker of exposition to EDCs. However, the accumulation of this pollutants in the adipocytes may be a successful coping system/strategy for the organism to avoid the systemic disruptor effects of these substances, possibly justifying the lack of correlation of these measurements with psychometric assessment³⁷.

One other circumstance that may account for this lack of association is that our sample was composed only by females. Evidence suggest that there are gender specific effects and vulnerabilities to some EDCs, and females can be less susceptible to neurobehavioral effects of some of this compounds^{32 38 39}.

More interestingly, in a physiological approach, these compounds are known to act as hormones, having non-monotonic dose-response effects⁴⁰. It means that a more complex analysis, instead of the plain classical toxicological approach, could stand as a more comprehensive way to study these compounds⁴⁰. The linear correlation analysis performed in this study may not be revealing some of the possible effects.

Another interesting fact is that we found no correlation between these compounds and the inflammation marker CRP, as we could expect considering previously existing evidence on the POP's inflammatory up-regulation⁴¹. This sample, with a baseline inflammatory state due to obesity, may be less susceptible to the POP driven inflammatory up regulation. Hypothetically, inflammation could be one of the ways ECDs interact deleteriously with neurobehavioral functions, as it is extensively supported by literature that several psychological disturbances may be related with inflammation spectrum events^{42 43}.

On the other hand, plasma POP concentrations did correlate with the psychometric instruments results, although negatively. Higher plasmatic POP concentrations correlated with less dysfunction on the alimentary patterns, less impulsivity and less body image dysfunctional concern. We cannot exclude, at this point, that somehow this compounds could have a beneficial direct neurobehavioral effect. However, we should consider that these women were enrolled for bariatric surgery and firmly persuaded to lose weight in the months before the procedure and collection of the biological samples.

Therefore, a higher plasmatic concentration of these pollutants can be due to lipolysis⁴⁴ and thus be an indicator/proxy marker of (bigger) weight loss. This perspective enables us to understand that a patient with less impulsivity (ranking lower in BIS-11) and healthier food habits (ranking lower in EDE) would be a better candidate for a bigger behavior-driven weight loss, resulting in higher plasma POP levels.

We acknowledge that the present study, having significant strengths also comprehends some limitations. This is a cross-sectional study, which limits our ability to establish causality instead of simple associations. Moreover, the sample size is rather small and all subjects are obese, therefore already presenting significant metabolic changes, making it more difficult to perceive variations in the metabolic conditions associated with different POP levels. In addition, this is a pilot study including only female participants and generalization is limited to this samples.

5. Conclusion

This study showed no association between AT POP's concentrations and the outcome in psychometric assessment on impulsivity, depression and alimentary pattern dysfunction. In other hand, higher plasmatic POP concentrations were associated with psychometric results considered healthier, but these concentrations hypothetically can be a proxy marker of lipolysis due to (encouraged) pre-surgical weight loss — expectedly higher in better performing subjects. Further targeted investigation, regarding larger study populations and considering non-monotonic dose-response effects, is required to confirm/retest the apparent lack of association between POP concentrations in AT and psychometric assessment results and to explore the possible causes for the associations found. This is not only important in the understanding of the particularly complex

interactive network in the pathogenesis of obesity, but also in the enlightenment/investigation of some possible causal factors in psychology pathology and thereby essential in environmental risk assessment and regulation regarding these compounds.

6. Acknowledgments

This work was supported by:

Fundação para a Ciência e Tecnologia. Portugal (Fundo Social Europeu. Programa Operacional Potencial Humano da EU (POPH)) through the projects: PEst-OE/SAU/UI0038/2011; PTDC/MHC-PCL/4974/2012; and the grants SFRH/BD/46640/2008; IF/01219/2014; SFRH/BD/104159/2014. There are no competing financial interests to declare.

7. Human ethics committee

The participation of the human subjects did not occur until after informed consent was signed. The study protocol was approved by the S.João Hospital's Ethics Committee (Porto,Portugal).

8. References:

- 1 Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2008;70:288-97.
- 2 Grun F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 2006;147:S50-5.
- 3 Lee DH, Lee IK, Porta M, Steffes M, Jacobs DR, Jr. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia* 2007;50:1841-51.
- 4 Pestana D, Faria G, Sa C et al. Persistent organic pollutant levels in human visceral and subcutaneous adipose tissue in obese individuals--depot differences and dysmetabolism implications. *Environ Res* 2014;133:170-7.
- 5 Teixeira D, et al. . Inflammatory and cardiometabolic risk on obesity: role of environmental xenoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2015.
- 6 Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2011;119:878-85.
- 7 Kelly BC, Gobas FA. An arctic terrestrial food-chain bioaccumulation model for persistent organic pollutants. *Environ Sci Technol* 2003;37:2966-74.
- 8 Li QQ, Loganath A, Chong YS, Tan J, Obbard JP. Persistent organic pollutants and adverse health effects in humans. *J Toxicol Environ Health A* 2006;69:1987-2005.

- 9 Ross SM, McManus IC, Harrison V, Mason O. Neurobehavioral problems following low-level exposure to organophosphate pesticides: a systematic and meta-analytic review. *Crit Rev Toxicol* 2013;43:21-44.
- 10 Colosio C, Tiramani M, Brambilla G, Colombi A, Moretto A. Neurobehavioural effects of pesticides with special focus on organophosphorus compounds: which is the real size of the problem? *Neurotoxicology* 2009;30:1155-61.
- 11 Faria G, Pestana D, Aral M et al. Metabolic score: insights on the development and prediction of remission of metabolic syndrome after gastric bypass. *Ann Surg* 2014;260:279-86.
- 12 Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord* 1994;16:363-70.
- 13 Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995;51:768-74.
- 14 Fairburn CG, Kirk J, O'Connor M, Anastasiades P, Cooper PJ. Prognostic factors in bulimia nervosa. *Br J Clin Psychol* 1987;26 (Pt 3):223-4.
- 15 Beck A, Steer, R., & Garbin, M. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 1988;8:77-100.
- 16 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.

- 17 D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
- 18 Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-95.
- 19 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 20 Fernandes VC, Pestana D, Monteiro R et al. Optimization and validation of organochlorine compounds in adipose tissue by SPE-gas chromatography. *Biomed Chromatogr* 2012;26:1494-501.
- 21 Covaci A. Application of Solid-Phase Disk Extraction Combined With Gas Chromatographic Techniques for Determination of Organochlorine Pesticides in Human Body Fluids. In: Martínez Vidal J, Frenich A (eds.) *Pesticide Protocols*: Humana Press 2006;49-59.
- 22 Vaz Serra A, & Pio Abreu, J. Aferição dos quadros clínicos depressivos: Ensaio de aplicação do Inventário Depressivo de Beck a uma amostra portuguesa de doentes deprimidos. *Coimbra Médica* 1973;20(6): 623-644.
- 23 Machado PP, Martins C, Vaz AR, Conceicao E, Bastos AP, Goncalves S. Eating disorder examination questionnaire: psychometric properties and norms for the Portuguese population. *Eur Eat Disord Rev* 2014;22:448-53.
- 24 Cooper PJ, Cooper Z, Fairbum CG. The development and validation of the Body Shape Questionnaire. *International Journal of eating disorders* 2006;485-494.

- 25 Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9.
- 26 Colosio C, Tiramani M, Maroni M. Neurobehavioral effects of pesticides: state of the art. *Neurotoxicology* 2003;24:577-91.
- 27 Beard JD, Hoppin JA, Richards M et al. Pesticide exposure and self-reported incident depression among wives in the Agricultural Health Study. *Environ Res* 2013;126:31-42.
- 28 Iwaniuk AN, Koperski DT, Cheng KM et al. The effects of environmental exposure to DDT on the brain of a songbird: changes in structures associated with mating and song. *Behav Brain Res* 2006;173:1-10.
- 29 Nagyeri G, Valkusz Z, Radacs M et al. Behavioral and endocrine effects of chronic exposure to low doses of chlorobenzenes in Wistar rats. *Neurotoxicol Teratol* 2012;34:9-19.
- 30 Valkusz Z, Nagyeri G, Radacs M et al. Further analysis of behavioral and endocrine consequences of chronic exposure of male Wistar rats to subtoxic doses of endocrine disruptor chlorobenzenes. *Physiol Behav* 2011;103:421-30.
- 31 Palanza P, Parmigiani S, Liu H, vom Saal FS. Prenatal exposure to low doses of the estrogenic chemicals diethylstilbestrol and o,p'-DDT alters aggressive behavior of male and female house mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;64:665-72.
- 32 Xu X, Dong F, Yang Y, Wang Y, Wang R, Shen X. Sex-specific effects of long-term exposure to bisphenol-A on anxiety- and depression-like behaviors in adult mice. *Chemosphere* 2015;120:258-66.

- 33 Kajta M, Wojtowicz AK. Impact of endocrine-disrupting chemicals on neural development and the onset of neurological disorders. *Pharmacol Rep* 2013;65:1632-9.
- 34 Medehouenou TC, Ayotte P, Carmichael PH et al. Plasma polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *Environ Int* 2014;69:141-7.
- 35 Berk M, Williams LJ, Andreazza AC et al. Pop, heavy metal and the blues: secondary analysis of persistent organic pollutants (POP), heavy metals and depressive symptoms in the NHANES National Epidemiological Survey. *BMJ Open* 2014;4:e005142.
- 36 Strom M, Hansen S, Olsen SF et al. Persistent organic pollutants measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes--a prospective study with long-term follow-up. *Environ Int* 2014;68:41-8.
- 37 La Merrill M, Emond C, Kim MJ et al. Toxicological function of adipose tissue: focus on persistent organic pollutants. *Environ Health Perspect* 2013;121:162-9.
- 38 Sobolewski M, Conrad K, Allen JL et al. Sex-specific enhanced behavioral toxicity induced by maternal exposure to a mixture of low dose endocrine-disrupting chemicals. *Neurotoxicology* 2014;45:121-30.
- 39 Walker DM, Goetz BM, Gore AC. Dynamic postnatal developmental and sex-specific neuroendocrine effects of prenatal polychlorinated biphenyls in rats. *Mol Endocrinol* 2014;28:99-115.
- 40 Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012;33:378-455.

- 41 Myre M, Imbeault P. Persistent organic pollutants meet adipose tissue hypoxia: does cross-talk contribute to inflammation during obesity? *Obes Rev* 2014;15:19-28.
- 42 Gunaratne P, Lloyd AR, Vollmer-Conna U. Mood disturbance after infection. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:1152-64.
- 43 Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;53:23-34.
- 44 Patel CJ, Cullen MR, Ioannidis JP, Butte AJ. Systematic evaluation of environmental factors: persistent pollutants and nutrients correlated with serum lipid levels. *Int J Epidemiol* 2012;41:828-43.

Capítulo II

As perturbações do comportamento alimentar,
o sistema de recompensa e a regulação do apetite

**Catechol-O-methyltransferase activity in erythrocytes
from patients with eating disorders**

T Amorim-Barbosa¹, MP Serrão¹, I Brandão², MA Vieira Coelho^{1,3}

¹ Depart. of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Porto (Oporto, PT);

² Psychiatry and Mental Health Clinic, São João Hospital Medical Center (Oporto, PT);

³ Center for Drug Discovery and Innovative Medicines (MedInUP), University of Oporto (Oporto, PT);

Catechol-*O*-methyltransferase activity in erythrocytes from patients with eating disorders

T. Amorim-Barbosa¹ · M. P. Serrão¹ · I. Brandão² · M. A. Vieira-Coelho^{1,3}

Received: 29 April 2015 / Accepted: 3 August 2015
© Springer International Publishing Switzerland 2015

Abstract

Purpose Abnormal feeding has been linked to disruptions in brain dopaminergic activity and recent studies have assessed the role of catechol-*O*-methyltransferase (COMT) in eating disorders. This is the first study to quantify the soluble catechol-*O*-methyltransferase (S-COMT) activity in erythrocytes from patients with anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) and binge-eating disorder (BED) and the first study at all to evaluate the COMT on patients with BED.

Methods Forty blood samples from patients with AN, BN and BED and healthy controls were drawn to evaluate S-COMT activity in erythrocytes by high-performance liquid chromatography and mass spectrometry. Since several patients were being treated with fluoxetine 20 mg, they were included in a different group (BN MED and BED MED). Liver homogenates from rats were used to evaluate baseline S-COMT activity in the presence of fluoxetine by the same in vitro procedures and assays.

Results Erythrocyte S-COMT activity (pmol/mg prt/h) was significantly increased in patients with BN and BED (41.3 ± 6.8 and 41.4 ± 14 , respectively) compared to control group (25.3 ± 9.7). In fluoxetine-treated patients with BN, S-COMT activity (15.9 ± 8.8) was decreased compared to the other BN group; however, in BED group,

the difference between BED MED and BED was not observed. In patients with AN, no significant difference was found compared to controls.

Conclusion Patients with BN and BED presented higher S-COMT activity in erythrocytes, which is in agreement with previous studies on the literature addressing the high-activity COMT allele, Val158, as risk factor for eating disorders. Although in fluoxetine-treated patients with BN the activity of S-COMT was similar to the controls, this is not explained by a direct interaction between fluoxetine and S-COMT as verified in in vitro assays.

Keywords Anorexia nervosa · Bulimia nervosa · Binge-eating disorder · Catechol-*O*-methyltransferase · Dopamine

Introduction

Eating disorders (ED) like anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) and binge-eating disorder (BED) are chronic and disabling conditions with complex psychopathological manifestation and multifactor aetiology [1].

In the last years, serotonin attracted most of the attention in the studies about eating behaviour and psychopathological features coupled with ED. However, growing evidence suggests that dopaminergic neuronal functions may play a relevant role [1, 2]. Dopamine released in the *dorsal striatum* regulates feeding behaviour and correlates with the degree of pleasure experienced whilst eating as well as others motivated and emotional behaviours [3]. Thus, striatal dopaminergic dysfunction might contribute to altered reward and affect, decision making, and executive control in ED [4].

Although widely expressed, catechol-*O*-methyltransferase (COMT) appears to be of minor relevance in dopamine clearance when compared with neuronal

✉ T. Amorim-Barbosa
tiagomab2@gmail.com

¹ Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

² Psychiatry and Mental Health Clinic, São João Hospital-Medical Centre, Porto, Portugal

³ Center for Drug Discovery and Innovative Medicines (MedInUP), University of Porto, Porto, Portugal

synaptic uptake by the dopamine transporter and subsequent monoamine oxidase metabolism [5]. However, in *prefrontal cortex* (PFC), where dopamine transporter expression is low, the COMT appears to be of greater importance [5]. In striatum, COMT levels are lower than in PFC [6], although this does not necessarily mean that COMT has no impact on the function of this region [7]. An indirect effect mediated by COMT on PFC strongly regulates dopaminergic activity in striatum [8].

The COMT gene encodes distinct COMT allozymes (membrane bound (MB-) and soluble (S-) COMT). MB-COMT has 50 hydrophobic amino acids, containing the membrane-spanning region, that are not present in the 221 amino acid-soluble catechol-*O*-methyltransferase (S-COMT) [8]. Most human tissues express both COMT mRNA transcripts, but in brain, only the MB-COMT is readily detectable. The human COMT gene also contains a functional polymorphism in its sequence (Val158Met) which alters enzyme activity: individuals homozygous for the valine allele (Val158) have activity approximately 40 % higher, which may result in faster breakdown of the catecholamines, potentially leading to lower levels of dopamine in the synaptic cleft, than those homozygous for the methionine allele (Met158), whilst heterozygotes have intermediate activity [7].

In the last 15 years, several studies were published about the association between COMT polymorphism, particularly Val158Met, and AN and BN. The results were controversial: some studies appointed the higher activity allele as risk factor for AN [9, 10] or BN [1, 11, 12], whereas other group of studies pointed out the lower activity COMT allele [13, 14]. Some studies did not find association between this polymorphism and AN [1, 2, 15–18] and BN [10].

Diverse interactions between serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems occur in the central nervous system, which makes clinical response to pharmacological treatment a complex phenomenon [19]. Through these years, the hypothesis of modulating COMT activity by selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) [20] and COMT inhibitors [21, 22] as potential treatments for these disorders was also studied.

In the present study, we aim to evaluate the S-COMT activity in erythrocytes from patients with AN, BN and BED, and fluoxetine-treated patients with BN and BED.

Methods

Patients and blood samples

A total of 30 patients with diagnosis of AN, BN and BED ($n = 10$ each group) made by a senior psychiatrist using the SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders) [23] and EDE-Q (Eating Disorder

Examination Questionnaire) [24] were selected. Patients were recruited from the outpatient clinic of the department of Psychiatry of Hospital São João (Porto, Portugal). A number of 10 control subjects matched for age and gender, among medical and nursing students/fellowships in mental health courses were enrolled. Since several patients diagnosed with BN and BED were being treated with antidepressive for more than 6 weeks, namely a stable dose of a SSRI, fluoxetine 20 mg, they were included in different groups (BN MED and BED MED, respectively). Participants with history of tabagism and drug consumption were not included. Data regarding height, weight and body mass index (BMI) were collected. Body composition was evaluated with a bioelectrical impedance analyser (Bodystat® QuadScan 4000). Bicipital, tricipital, subscapular and suprailiac skinfold thickness using a Harpenden compass were measured. Venous blood samples were drawn, between 08.00 and 09.00 a.m., after an overnight fast and kept on ice in K3EDTA tubes until processing. During the study, by decision of the authors, since the big majority of the participants were females and some participants had a prior history of no therapeutic compliance, total of 10 patients and 1 control were excluded.

Animals

Four male Wistar rats (Interfauna Ibérica, Barcelona, Spain) aged 60 days old were used. Rats were kept under controlled environmental conditions (12-h light/dark cycle and room temperature (22 ± 1 °C) with food and tap water allowed ad libitum. Rats were anesthetized with sodium pentobarbital (60 mg/kg) and perfused through the left ventricle with 0.9 % (w/v) NaCl. Livers were excised and homogenized in 5 mM sodium phosphate buffer, pH 7.8, at 4 °C with a Teflon homogenizer (Heidolph).

Preparation of erythrocyte and liver S-COMT

The liver S-COMT was obtained as previously described by Vieira-Coelho and Soares-da-Silva [25]. In brief, the liver homogenates were centrifuged at 15,000g for 20 min at 4 °C and the supernatants at 100,000g for 60 min at 4 °C. The high-speed supernatants were used for determination of the liver S-COMT. Erythrocyte S-COMT was obtained from washed erythrocytes submitted to haemolysis as previously described by Schultz et al. [26]. Blood samples were centrifuged at 1500g for 10 min at 4 °C and plasma and the uppermost cell layer were removed. Then, to the tubes was added a volume of cold 0.9 % NaCl solution and both fractions were mixed by gentle vortex. Thereafter, the tubes were centrifuged (at 1500g, 10 min, 4 °C) and the supernatant discarded. The erythrocyte washing process was repeated twice. Washed erythrocytes were stored at -70 °C, until the

enzyme assay. On the day of the experiment, the frozen erythrocytes were thawed on ice. Haemolysis was conducted at a ratio of 4:1 (water:erythrocytes; V:V). After vigorous mixing, the tubes stood on ice for 10 min. Then, the tubes were centrifuged at 20,000g for 20 min at 4 °C and the supernatant collected for the assay of erythrocyte S-COMT. The protein content in the homogenates and supernatants was determined by the method of Bradford [27] with human serum albumin as standard.

In vitro studies

Aliquots of 0.5 ml of erythrocyte and liver S-COMT were pre-incubated for 20 min with 0.4 ml of phosphate buffer in the presence of a saturating concentration of the methyl donor, *S*-adenosyl-L-methionine (500 mM). The incubation medium also contained pargyline (100 mM), MgCl₂ (100 mM) and EGTA (1 mM). The reaction mixture was incubated with a saturating concentration of adrenaline (5, 50, 250, 500, 1000, 2000 µM). The pre-incubation and incubation were carried out at 37 °C under conditions of light protection with continuous shaking. At the end of the incubation period (5 min), the tubes were transferred to ice and the reaction was stopped by the addition of 200 µl of 2 M perchloric acid. In liver experiments carried out to evaluate the effect of fluoxetine, this inhibitor was present since the pre-incubation time in six concentrations (3, 10, 30, 100, 300, 1000 µM).

Assay of COMT

COMT activity was determined by the ability of enzyme preparations to methylate adrenaline to metanephrine as previously described in crude homogenates and S-COMT [25]. The reaction was stopped with perchloric acid, the samples were kept at 4 °C for two hours and then centrifuged (5400g, 10 min, 4 °C); 500 µl aliquots of the supernatant, filtered on 0.22 µm pore size Spin-X filter tubes (Costar), were used for the assay of metanephrine.

Assay of catechol derivatives

Adrenaline and metanephrine samples were assayed by HPLC (high-performance liquid chromatography) with electrochemical detection, as previously described by Soares-da-Silva et al. [28]. Aliquots of samples from the COMT assay were assayed for metanephrine by HPLC with electrochemical detection, as previously described by Vieira-Coelho and Soares-da-Silva [25]. In brief, aliquots of 20 or 50 µl were injected into the chromatograph. The chromatographic system consisted of a pump (Gilson 307) and a stainless steel 5 mm ODS2 column (Biophase; Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN, USA) of 25 cm length and 4.6 mm diameter;

samples were injected by means of an automatic sample injector (Gilson 231) connected to a Gilson dilutor (Gilson 401). The mobile phase was a degassed solution of citric acid 0.1 mM; sodium octylsulphate 0.5 mM; sodium acetate 0.1 M; Na₂EDTA 0.17 mM; dibutylamine 1 mM and methanol (10 % v/v), adjusted to pH 3.5 with PCA 2 M and pumped at a rate of 1.0 ml/min. The detection was carried out electrochemically with a glassy carbon electrode, an Ag/AgCl reference electrode and an amperometric detector (Gilson 142); the detector cell was operated at 0.75 V. The current produced was monitored using the Gilson Unipoint HPLC software. The lower limit of detection of metanephrine ranges from 350 to 1000 fmol.

Drugs

S-adenosyl-L-methionine, fluoxetine, DL-metanephrine and adrenaline (bitartrate salt) were purchased from Sigma Chemical Co. (St Louis, MO).

Kinetic analysis

Michaelis–Menten constant (*K*_m) and maximum velocity (*V*_{max}) values for COMT activity were calculated by nonlinear regression analysis using GraphPad Prism version 6.0 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by one-way (ANOVA) with Dunnett's for multiple comparisons or Student's *t* test using GraphPad Prism version 6.0 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). A *p* value less than 0.05 was assumed to denote a significant difference.

Results

Concerning about anthropometric parameters, significant differences in BMI and body fat percentage were found in AN and BED groups compared to control group. As expected, patients with AN had lower BMI (15.6 ± 0.5 kg/m², *p* < 0.05) than controls (22.5 ± 0.9 kg/m²). On the other hand, patients with BED and fluoxetine-treated BED presented higher BMI (39.3 ± 1.4 and 44.3 ± 4.0 kg/m², respectively, *p* < 0.05), and body fat percentage (46.0 ± 1.1 and 49.3 ± 1.4 %, respectively, *p* < 0.05) compared to control group (BMI: 22.5 ± 0.9 kg/m² and body fat percentage: 30.1 ± 2.3 %). No statistical differences were found in patients with BN when compared with control group. In line with the clinical diagnosis, results from EDE-Q assessment (restraint, shape, eating and

weight concerns) were significantly higher ($p < 0.05$) in all groups compared to control group.

S-COMT activity in erythrocytes was time and adrenaline concentration dependent as shown in Fig. 1a, b. K_m and V_{max} values were $362 \pm 193 \mu M$ and $40 \pm 7 \text{ pmol/mg prt/h}$, respectively. From these results, an incubation time of 60 min and a saturating concentration of $1000 \mu M$ of adrenaline were chosen in all further assays.

Table 1 summarizes the measurements of S-COMT activity in all groups. At a single concentration of substrate ($1000 \mu M$ of adrenaline), baseline S-COMT activity of patients with AN was not significantly different from control group. On the other hand, patients with BN showed increased S-COMT activity ($41.3 \pm 6.8 \text{ pmol/mg prt/h}$, $p < 0.05$) when compared with controls ($25.3 \pm 9.7 \text{ pmol/mg prt/h}$). Interestingly, this group presented higher S-COMT activity compared with fluoxetine-treated patients with BN ($15.9 \pm 8.8 \text{ pmol/mg prt/h}$, $p < 0.05$). No differences between fluoxetine-treated patients with BN and control participants were observed. Concerned to BED, the patients had also higher values of S-COMT activity ($40.9 \pm 14.3 \text{ pmol/mg prt/h}$, $p < 0.05$), but no differences were seen between BED and fluoxetine-treated BED groups.

Since we have found significant differences in baseline S-COMT activity in BN and BED patients, further enzymatic kinetic studies were performed. The results of these studies are presented in Figs. 2, 3 and 4 and Table 1. Regarding K_m values, no differences were seen among all the groups; however, in patients with BN and BED, V_{max} was significantly higher (60 ± 6 and $61 \pm 9 \text{ nmol/mg prt/h}$, $p < 0.05$, respectively) compared with control group ($37 \pm 4 \text{ nmol/mg prt/h}$). V_{max} of fluoxetine-treated BN patients was lower ($23 \pm 2 \text{ nmol/mg prt/h}$, $p < 0.05$) than V_{max} of the other BN group.

The differences found on fluoxetine-treated patients with BN compared to the other group of BN patients led us to study the liver baseline S-COMT activity of rats pre-

incubated with fluoxetine. The baseline S-COMT activity was not modified, presenting similar values of baseline S-COMT activity as the group without fluoxetine.

Discussion

The contribution of this work for the study of the association of COMT and ED is especially important because it is the first work to do a quantitative evaluation of the COMT activity in erythrocytes of these patients. Furthermore, it is the first study evaluating the association between COMT and BED. In the present study, a statistically significant increase of the S-COMT activity was observed in patients with BN and BED. These findings corroborate the growing evidence about the role of COMT on ED. Moreover, these results are in line with several studies that pointed out the high-activity allele of COMT, Val158, as risk factor for BN [1, 11, 12]. However, as mentioned before, some studies also showed an association between the low activity allele of COMT, Met158 and ED, whereas other studies found no association. To understand this possible association, it is important to keep in mind that ED are complex and multifactorial. This means that the relationship between COMT activity and ED is more complex than 'low COMT activity is good, high COMT activity is bad'. The exact effect that COMT activity plays on ED most probably depends on an individual given environmental and genetic context. The stress that an individual is subjected to and the complex genetic interactions and background on which the COMT genotype is expressed are known to affect COMT activity [5].

An interesting result was observed in fluoxetine-treated patients with BN, whose S-COMT activity was significantly lower than the other group of BN patients. However, in vitro experiments with livers of rats showed no changes in baseline S-COMT activity, when a pre-incubation with

Fig. 1 Human erythrocyte S-COMT activity (pmol/mg prt/h) shown as the rate of formation of metanephrine (MN) with time (a) and increasing concentrations (μM) of adrenaline (AD) (b)

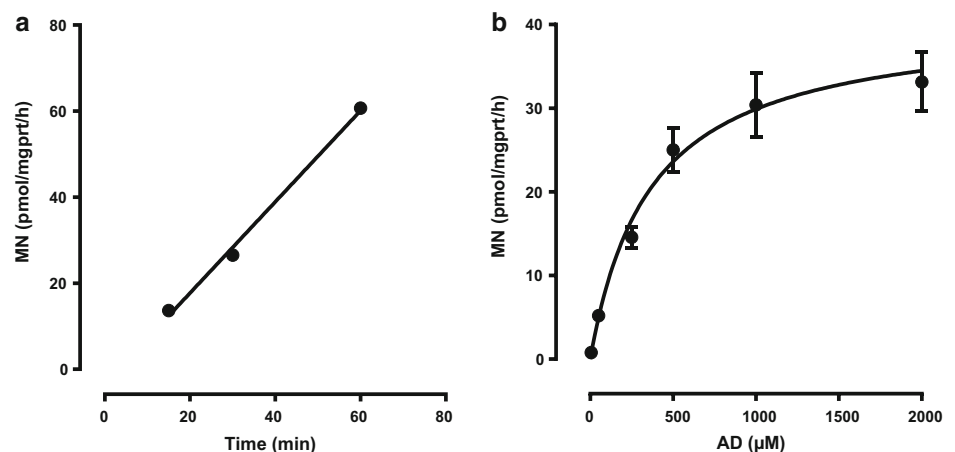


Table 1 Baseline S-COMT activity shown as the rate of formation of metanephrine (MN) and Vmax and Km of enzymatic kinetic assays

	N	MN (pmol/mg prt/h)	Vmax (nmol/mg prt/h)	Km (μ M)
CT	9	25.3 \pm 9.7	37 \pm 4	334 \pm 124
AN	8	25.6 \pm 8.8	41 \pm 5	263 \pm 110
BN	2	41.3 \pm 6.8*	60 \pm 6*	274 \pm 89
BN MED	3	15.9 \pm 8.8 ⁺	23 \pm 2 ⁺	213 \pm 46
BED	4	40.9 \pm 14.3*	61 \pm 9*	268 \pm 140
BED MED	3	32.8 \pm 13.3	50 \pm 8	293 \pm 154

Data shown as mean \pm SD

CT Controls, AN patients with anorexia nervosa, BN bulimia nervosa, BED binge-eating disorder, BN MED and BED MED fluoxetine-treated patients with BN and BED

* $p < 0.05$ compared with CT

⁺ $p < 0.05$ compared with BN

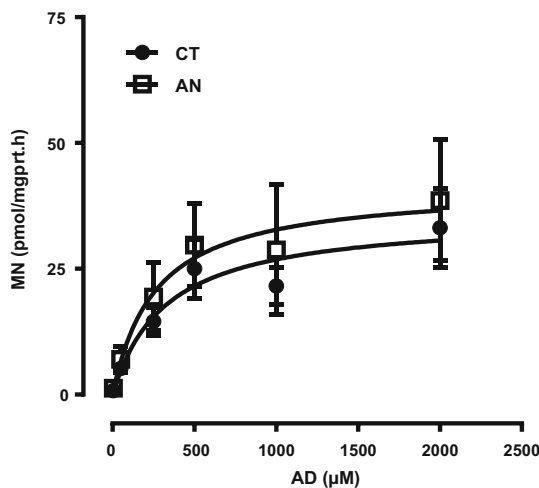


Fig. 2 Erythrocyte S-COMT activity (pmol/mg prt/h) in patients with anorexia nervosa (AN) shown as the rate of formation of metanephrine (MN) with increasing concentrations (μ M) of adrenaline (AD)

fluoxetine was performed. Liver has a special role in relation to catecholamine metabolism and it has the highest COMT activity in the body. For this reason is expected to play a central role when modulation of COMT has to be tested [29]. However, a recent study [20] suggests that serotonin inhibits COMT activity by actively competing with S-adenosyl methionine (SAM) at the active site; without SAM, COMT is unable to metabolize substrates such as dopamine. Therefore, one of these conditions has to be confirmed or/and other hypotheses have to be suggested to clarify this interaction. SSRI and COMT could be directly or indirectly related when the background of multiple and complex interactions between genes, proteins and environment (including drugs) is taken into account.

The lack of a significant difference between patients with AN and control group is in line with several studies on

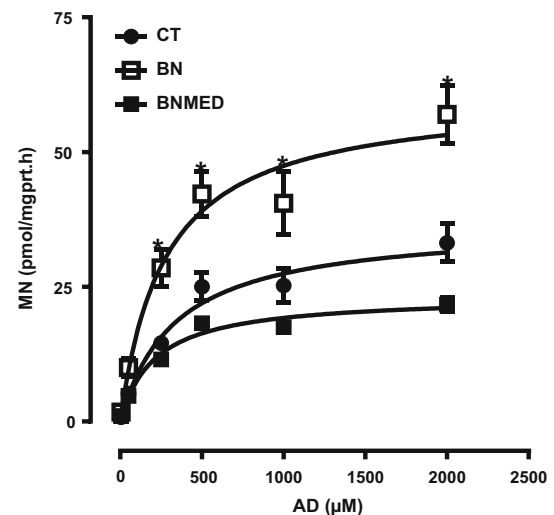


Fig. 3 Erythrocyte S-COMT activity (pmol/mg prt/h) in patients with bulimia nervosa (BN) and in fluoxetine-treated patients with bulimia nervosa (BN MED) shown as the rate of formation of metanephrine (MN) with increasing concentrations (μ M) of adrenaline (AD). * $p < 0.05$

literature, which also reported no association between COMT polymorphism and AN [1, 2, 15, 16, 18]. However, an association between Val158 and AN was also shown in two studies [9, 10]. Curiously, a study of Michaelovsky et al. [30] showed that Val158 was associated with restricting AN and the Met158 had protective effect. These differences were not found in bingeing/purging AN. As a limitation of our study, the group of patients with AN should be evaluated separately according to restricting and bingeing/purging subtypes, what would be important to verify if this difference between subtypes exists or not. Another limitation is the few participants included in all groups. These results are very promising because they increase our understanding about the modulation of dopaminergic system on ED and can open opportunities to

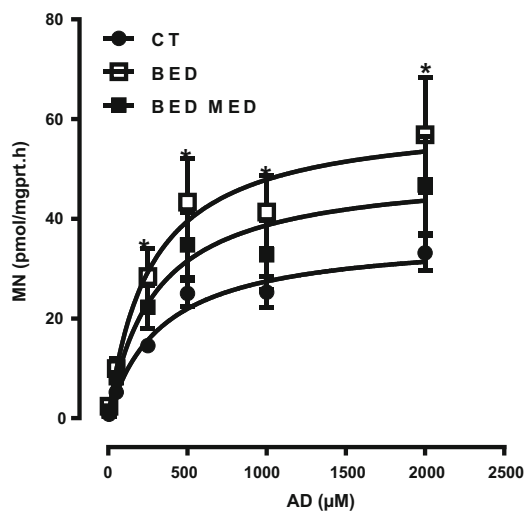


Fig. 4 Erythrocyte S-COMT activity (pmol/mg prt/h) in patients with binge-eating disorder (BED) and in fluoxetine-treated patients with binge-eating disorder (BED MED) shown as the rate of formation of metanephrine (MN) with increasing concentrations (μM) of adrenaline (AD). * $p < 0.05$

treat these patients. So, it is important to confirm these results with more studies with a more patients.

Curiously, all the studies on literature trying to find an association between COMT and ED were performed on patients with AN and BN, with no studies on BED. Another strong recommendation for future studies on this area is to evaluate genotype and phenotype of COMT in patients with AN, BN and even more on BED. Future studies should also clarify the modulation of COMT activity, using SSRI or even COMT inhibitors.

Conclusion

Patients with BN and BED presented higher soluble COMT activity in erythrocytes. The higher V_{max} values in BN and BED compared to controls and the similar K_m values in these groups indicate that these patients have more enzymatic functional units with similar affinity. These findings are in line with studies on literature addressing the allele Val158 (higher COMT activity) as risk factor for these disorders. Fluoxetine-treated patients with BN presented lower levels of S-COMT compared to the other group of BN patients, which may not be explained by a direct relationship between S-COMT and fluoxetine as verified in in vitro assays. Despite all the results, it is important to keep in mind the complex psychopathological manifestation and multifactor aetiology of these disorders. To validate these results, more studies should be performed, including on BED, which have not been so studied as AN and BN.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Mikolajczyk E, Grzywacz A, Samochowiec J (2010) The association of catechol-*O*-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders. *Brain Res* 1307:142–148. doi:10.1016/j.brainres.2009.10.035
- Gervasini G, Gordillo I, Garcia-Herraz A, Flores I, Jimenez M, Monge M, Carrillo JA (2013) Influence of dopamine polymorphisms on the risk for anorexia nervosa and associated psychopathological features. *J Clin Psychopharmacol* 33(4):551–555. doi:10.1097/JCP.0b013e3182970469
- Baik JH (2013) Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in neural circuits* 7:152. doi:10.3389/fncir.2013.00152
- Kaye W (2008) Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 94(1):121–135. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.037
- Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC (2006) The catechol-*O*-methyl transferase (COMT) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry* 11(5):446–458. doi:10.1038/sj.mp.4001808
- Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM, Kleinman JE, Weinberger DR (2003) Catechol *O*-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience* 116(1):127–137
- Tunbridge EM, Huber A, Farrell SM, Stumpfenhorst K, Harrison PJ, Walton ME (2012) The role of catechol-*O*-methyltransferase in reward processing and addiction. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 11(3):306–323
- Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006) Catechol-*O*-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry* 60(2):141–151. doi:10.1016/j.biopsych.2005.10.024
- Frisch A, Laufer N, Danziger Y, Michaelovsky E, Leor S, Carel C, Stein D, Fenig S, Mimouni M, Apter A, Weizman A (2001) Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Mol Psychiatry* 6(2):243–245. doi:10.1038/sj.mp.4000830
- Mikolajczyk E, Smiarowska M, Grzywacz A, Samochowiec J (2006) Association of eating disorders with catechol-*O*-methyltransferase gene functional polymorphism. *Neuropsychobiology* 54(1):82–86. doi:10.1159/000096043
- Groleau P, Steiger H, Joob R, Bruce KR, Israel M, Badawi G, Zeramdini N, Sycz L (2012) Dopamine-system genes, childhood abuse, and clinical manifestations in women with Bulimia-spectrum Disorders. *J Psychiatr Res* 46(9):1139–1145. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.05.018
- Thaler L, Groleau P, Badawi G, Sycz L, Zeramdini N, Too A, Israel M, Joob R, Bruce KR, Steiger H (2012) Epistatic interactions implicating dopaminergic genes in bulimia nervosa (BN):

- relationships to eating- and personality-related psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39(1):120–128. doi:[10.1016/j.pnpbp.2012.05.019](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.019)
13. Donofry SD, Roeklein KA, Wildes JE, Miller MA, Flory JD, Manuck SB (2014) COMT met allele differentially predicts risk versus severity of aberrant eating in a large community sample. *Psychiatry Res*. doi:[10.1016/j.psychres.2014.08.037](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.037)
14. Yilmaz Z, Kaplan AS, Zai CC, Levitan RD, Kennedy JL (2011) COMT Val158Met variant and functional haplotypes associated with childhood ADHD history in women with bulimia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35(4):948–952. doi:[10.1016/j.pnpbp.2011.01.012](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.012)
15. Karwautz A, Rabe-Hesketh S, Hu X, Zhao J, Sham P, Collier DA, Treasure JL (2001) Individual-specific risk factors for anorexia nervosa: a pilot study using a discordant sister-pair design. *Psychol Med* 31(2):317–329
16. Gabrovsek M, Brecelj-Anderluh M, Bellodi L, Cellini E, Di Bella D, Estivill X, Fernandez-Aranda F, Freeman B, Geller F, Gratacos M, Haigh R, Hebebrand J, Hinney A, Holliday J, Hu X, Karwautz A, Nacmias B, Ribases M, Remschmidt H, Komel R, Sorbi S, Tomori M, Treasure J, Wagner G, Zhao J, Collier DA (2004) Combined family trio and case-control analysis of the COMT Val158Met polymorphism in European patients with anorexia nervosa. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 124B(1):68–72. doi:[10.1002/ajmg.b.20085](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20085)
17. Pinheiro AP, Bulik CM, Thornton LM, Sullivan PF, Root TL, Bloss CS, Berrettini WH, Schork NJ, Kaye WH, Bergen AW, Magistretti P, Brandt H, Crawford S, Crow S, Fichter MM, Goldman D, Halmi KA, Johnson C, Kaplan AS, Keel PK, Klump KL, La Via M, Mitchell JE, Strober M, Rotondo A, Treasure J, Woodside DB (2010) Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 153B(5):1070–1080. doi:[10.1002/ajmg.b.31082](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31082)
18. Brandys MK, Slof-Op't Landt MC, van Elburg AA, Ophoff R, Verduijn W, Meulenbelt I, Middeldorp CM, Boomsma DI, van Furth EF, Slagboom E, Kas MJ, Adan RA (2012) Anorexia nervosa and the Val158Met polymorphism of the COMT gene: meta-analysis and new data. *Psychiatr Genet* 22(3):130–136. doi:[10.1097/YPG.0b013e328351859e](https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328351859e)
19. Illi A, Setälä-Soikkeli E, Kampman O, Viikki M, Nuolivirta T, Poutanen O, Huhtala H, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E (2010) Catechol-*O*-methyltransferase Val108/158met genotype, major depressive disorder and response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 176(1):85–87. doi:[10.1016/j.psychres.2009.03.010](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.010)
20. Tsao D, Wieskopf JS, Rashid N, Sorge RE, Redler RL, Segall SK, Mogil JS, Maixner W, Dokholyan NV, Diatchenko L (2012) Serotonin-induced hypersensitivity via inhibition of catechol *O*-methyltransferase activity. *Mol Pain* 8:25. doi:[10.1186/1744-8069-8-25](https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-25)
21. Schendzielorz N, Mannisto PT, Karayiorgou M, Gogos JA, Raasmaja A (2012) A transient inhibition and permanent lack of catechol-*O*-methyltransferase have minor effects on feeding pattern of female rodents. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 110(4):307–313. doi:[10.1111/j.1742-7843.2011.00783.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00783.x)
22. Lapish CC, Ahn S, Evangelista LM, So K, Seamans JK, Phillips AG (2009) Tolcapone enhances food-evoked dopamine efflux and executive memory processes mediated by the rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 202(1–3):521–530. doi:[10.1007/s00213-008-1342-1](https://doi.org/10.1007/s00213-008-1342-1)
23. Gorman LL, O'Hara MW, Figueiredo B, Hayes S, Jacquemain F, Kammerer MH, Klier CM, Rosi S, Seneviratne G, Sutter-Dallay AL, Group T-P (2004) Adaptation of the structured clinical interview for DSM-IV disorders for assessing depression in women during pregnancy and post-partum across countries and cultures. *Br J Psychiatry Suppl* 46:s17–s23
24. Fairburn CG, Beglin SJ (1994) Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *Int J Eat Disord* 16(4):363–370
25. Vieira-Coelho MA, Soares-da-Silva P (1999) Effects of tolcapone upon soluble and membrane-bound brain and liver catechol-*O*-methyltransferase. *Brain Res* 821(1):69–78
26. Schultz E, Nissinen E, Kaakkola S (1989) Determination of catechol-*O*-methyltransferase activity in erythrocytes by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Biomed Chromatogr BMC* 3(2):64–67. doi:[10.1002/bmc.1130030205](https://doi.org/10.1002/bmc.1130030205)
27. Bradford MM (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein–dye binding. *Anal Biochem* 72:248–254
28. Soares-da-Silva P, Parada A, Serrao P (2000) The *O*-methylated derivative of L-DOPA, 3-*O*-methyl-L-DOPA, fails to inhibit neuronal and non-neuronal aromatic L-amino acid decarboxylase. *Brain Res* 863(1–2):293–297
29. Vieira-Coelho MA, Soares-da-Silva P (1996) Ontogenic aspects of liver and kidney catechol-*O*-methyltransferase sensitivity to tolcapone. *Br J Pharmacol* 117(3):516–520
30. Michaelovsky E, Frisch A, Leor S, Stein D, Danziger Y, Carel C, Fennig S, Mimouni M, Klauck SM, Benner A, Poustka A, Apter A, Weizman A (2005) Haplotype analysis of the COMT–ARVCF gene region in Israeli anorexia nervosa family trios. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 139B(1):45–50. doi:[10.1002/ajmg.b.30230](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30230)

**Plasma levels of N-acylethanolamines in patients
with feeding and eating disorders**

Isabel Brandão^{1,5}, Eva Osório¹, Maria Paula Serrão², Ana Loureiro^{1,3}
António Roma-Torres¹, Sofia Duarte Silva¹, Patricio Soares-da-Silva⁴,
Rui Coelho^{1,5}, Maria Augusta Vieira-Coelho^{2,4}

¹ Clinic of Psychiatry and Mental Health, São João Hospital (Oporto, PT);

² Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Porto (Oporto, PT);

³ Department of Research and Development, Bial (S. Mamede Coronado, PT);

⁴ Center for Drug Discovery and Innovative Medicines (MedInUP), University of Porto (Oporto, PT);

⁵ Department of Neurosciences and Mental Health, Faculty of Medicine, University of Porto (Oporto, PT);

Abstract

Objective: N-acylethanolamines are chemical related to endocannabinoids but exhibit opposite effects in appetite. The present study evaluates plasma levels of N-acylethanolamines in patients with anorexia nervosa restricting subtype (AN), bulimia nervosa (BN) and binge eating disorder (BED). **Methods:** An open observational study was conducted with 68 women, 48 patients with eating disorders according to DSM-5 criteria and 20 control women. Plasma levels of oleylethanolamine (OEA) and palmitoylethanolamine (PEA) were quantified using liquid chromatography and mass spectrometry. **Results:** We found a positive correlation between PEA plasma levels and BMI in control and BE groups (pearson $r=0.65$ and 0.75 , respectively). In respect to OEA plasma levels (in pmol/ml), a significant reduction was present in de BED group (7.1 ± 1.1) in contrast to AN patients with more than 10 years of disease that presented a significant increase in OEA plasma levels ($35.7 \pm 4.$) comparing to age control women (28.2 ± 2). A positive correlation between OEA plasma levels and BMI values was also present in BED patients (Pearson $r=0.66$). The treatment with SSRI antidepressants did not change OEA and PEA plasma levels in BN patients. **Discussion:** OEA, an N-acylethanolamine with satiating effect, is reduced in BED and increased in AN with long time evolution of disease. These findings could explain absence of compensatory mechanisms leading to obesity in BED patients with constant compulsive eating behavior contrasting to AN patients that have persistent restrictive behavior for long years with absolute control over appetite.

The endocannabinoid system is a lipid signaling system involved in the regulation of multiple physiological functions, including the regulation of appetite, food intake and energy balance. Centrally it appears to control food intake *via* complex interactions between hypothalamus, limbic system and brain stem. In fact the Endocannabinoid system is now considered a new molecular target in the treatment of obesity and metabolic syndrome (1-3).

The major endocannabinoids, anandamide and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) are lipid mediators that are produced “on demand” from membrane phospholipid precursors in the central nervous system and peripheral organs, skin and adipose tissue. Anandamide and 2-AG act through specific G-coupled cannabinoid receptors type 1 (CB₁) and type 2 (CB₂) (2, 4, 5). CB₁ receptors are distributed in the nuclei comprising the hypothalamic feeding circuitry, and they modulate the release and expression of orexigenic or anorexigenic signals (6).

In the last decades, converging evidence have led to hypothesize a link between defects in the endocannabinoid system and eating disorders, including obesity. In fact a CB₁ antagonist (inverse agonist), rimonabant, was used in obesity and overweight individuals with metabolic syndrome with good results (7). Unfortunately, due to its psychiatric side effects this compound was suspended. Moreover, blockade of CB₁R in the central nervous system is associated with anxiety and depression in susceptible individuals. Animal studies showed that beneficial metabolic effects are mediated predominantly via CB₁ receptors in peripheral tissues. In this view, peripherally restricted CB₁R antagonists might retain therapeutic efficacy with reduced potential for side effects (8).

Feeding and eating disorders can be chronic and disabling psychiatric disorders, characterized by aberrant patterns of feeding behaviour and weight regulation, including abnormal attitudes and perceptions toward body weight and shape (9). It can be considered three main clinical characteristics, *i.e.* anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) and binge-eating disorder (BED). Since endocannabinoids modulate eating behaviour, it is plausible that endocannabinoid genes may contribute to the biological vulnerability of these diseases. In fact, elevated plasma levels of endocannabinoids were found in women with BED, which were supposed to drive the binge episodes and enhance the reward sensitivity to palatable foods. These authors also found an increase in anandamide plasma levels in both AN and BED patients suggesting a possible involvement of AEA in the mediation of the rewarding aspects of the aberrant eating behaviours occurring in AN and BED (10). In fact leptin, ghrelin, brain-derived neurotrophic factor and endocannabinoids may play a pivotal role in the pathophysiology of eating disorders by providing a possible link between motivated behaviors, reward processes, cognitive functions and energy balance (11).

Besides changes in endocannabinoid levels, changes in cannabinoids receptors were also already found. Global CB1R availability was significantly increased in cortical and subcortical brain areas in AN patients compared with healthy control subjects (12).

N-acyl ethanolamines (NAEs) are lipid modulators chemical related to endocannabinoids acting through mechanisms independent of CB1 receptors that exhibit opposite effects in the control of appetite. Endocannabinoids promote feeding and NAEs namely oleoylethanolamide (OEA) appears to inhibit it. OEA is a biologically active lipid amide that is released by small-intestinal enterocytes during the absorption of dietary fat and acts centrally to inhibit feeding. Very recently it has been

showed that OEA requires the integrity of the brain histamine system to fully exert its hypophagic effect (13). Accumulating evidence suggests that OEA might be involved in different pathophysiological aspects of appetite and metabolism regulation including in feeding and eating disorders (14).

The present study was aimed to evaluate NAEs plasma levels in anorectic, bulimic and binge patients.

METHODS

Subjects

An open observational study was conducted with 68 women, 48 patients with eating disorders according to DSM-5 criteria (n=10-12 for each group) and 20 age matched control women divided in two groups: control women with more than 25 years (CT) or less than 25 years (CT-young). Patients were recruited from the clinical outpatient attending center in the department of Psychiatry from Hospital São João (Porto, Portugal). The healthy controls were recruited among medical and nursing students/fellowships in mental health courses. A total of 8 women did not full field the inclusion criteria and were drop out.

Diagnostic assessment was made according to DSM-5 criteria for diagnosis of AN restricting type, BN or BED. Patients were free of medication for at least 6 weeks prior to the study (including oral contraceptives). In respect to medication, and since several patients diagnosed with BN were been treated with anti-depressive for more than 6 weeks, namely a stable dose of a selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), these patients were included in another group (BN-SSRI). Two SSRI were used (fluoxetine and escitalopram in 20 mg id). Screening for drug abuse (urine kit analysis) was

done in the first evaluation and if positive subjects were dropped out, along with past history of alcohol or drug abuse.

Women in the control group were regularly menstruating with normal eating habits and mentally health was assessed by the SCID-I (The Structured Clinical Interview for DSM–IV Axis I Disorders adapted by Figueiredo) (15). The study was approved by the ethic committee of São João Hospital.

Study Protocol

All patients were examined by a senior psychiatrist specialized in eating disorders. Data regarding weight, BMI and anthropometric measures were collected. Anthropometric measures were performed by the same investigator according to the procedures described in the Anthropometric Standardization Reference Manual (16). This approach consisted of measuring the triceps, biceps, subscapular, and suprailiac skinfold thickness (ST) using a Harpenden compass. Body composition evaluation was made by means of a bioelectrical impedance analyzer (Bodystat® QuadScan 4000).

Besides diagnostic assessment, patients also answer to Eating Disorder Examination - Questionnaire (EDE-Q) (17) adapted by Machado (18). This is a self-report questionnaire with 36 items that generates 4 subscale scores (restraint, eating concern, shape concern, and weight concern), as well as a global score which is the average of the four subscales. Respondents rate each item on a 7-point rating scale (i.e. 0–6) indicating the number of days out of the previous 28 in which particular behaviors, attitudes, or feelings occurred.

Written informed consent was obtained from all participants prior to study commencement.

Experimental procedures

Blood samples were collected after an overnight fast, between 08.00 and 09.00 h processed no later than 1 h (kept in ice) by vein suction in EDTA tubes and kept on ice until centrifugation at 1,500 g for 10 min at 4°C. For the LC-MS/MS determinations, phenyl-methyl-sulfonyl-fluoride (PMSF) (100 µM final concentration) was added to blood samples. PMSF is an inhibitor of fatty acid amide hydrolase (FAAH), and is added in order to prevent endocannabinoid degradation. Plasma samples were stored at less than -80°C until analysis.

It was used a modified method from Marczylo et al. (19). Briefly, aliquots of human plasma (100 µL) were added to 400 µL of internal standard working solution containing PEA-d4 and OEA-d2 (33 ng/ml) in MilliQ Water. Samples placed into (16*125 mm) glass culture tubes were vortex-mixed and loaded (400 µL) into Oasis cartridges (HLB, 30 mg, 1ml Waters) previously conditioned with 1 ml of Methanol and with 1 ml of Water. After loading with sample, the cartridges were washed twice with 0.5 ml of 40% aqueous methanol and after the second wash, the cartridges were flushed with air push of 2 ml at 1 ml/min. The samples were eluted twice with 500 µl of acetonitrile with an air push of 2 ml at 1 ml/min. The eluate was dried under vacuum until dryness for up 2 hours and reconstituted in 100 µl of Acetonitrile. The samples were injected (5 µl) into a LC-MS/MS.

Liquid chromatography and mass spectrometry

The analysis of samples extracts for palmitoylethanolamide (PEA) and oleoylethanolamine (OEA) was performed using LC-MS/MS TQ, G6460 from Agilent with electrospray ionisation and Agilent jet stream. Separation was performed on XBridge C18, 3.5 µm, 2.1 mm x 30mm column (Waters) using water (A) and acetonitrile 0.1% formic acid (B) as mobile phase and a stop time of 12 min. It

was used the following gradient: 0 min 90% A: 10% B; 9.0 min 0% A: 100% B; 3.0 min 0% A: 100% B; 9.1 min 90% A: 10% B. The flow rate was 0.3 ml/min. Samples were maintained at 4 °C throughout. The ionization mode was electrospray, polarity positive. Electrospray jetstream conditions were as follows: capillary voltage, 3500 V; drying gas flow, 10 l/min nitrogen; drying gas temperature, 300°C; nebulizer pressure, 30 psi; sheath gas temperature, 400°C; and sheath gas flow, 11 l/min. The mass spectrometer was operated in the multiple reaction monitoring (MRM) mode. The multiple reaction monitoring pair was m/z 326.29→62, collision 30 eV for OEA; m/z 300.26→62, collision 30 eV for PEA; m/z 328.5→62, collision 30 eV for OEA-d2; m/z 304.5→62, collision 30 eV for PEA-d4; m/z 348→62. Injection volumes for samples and standards were 5µl. Seven-point combined OEA and PEA calibration curves spiked with internal standards were performed. Peaks from standards and analytes were integrated using MassHunter Workstation software version B.04.00. MassHunter Workstation software calculated the concentration of each compound using calibration curves of concentration against relative response.

Statistical Analysis

The IBM-SPSS statistics 20 (2011) software was used for data analysis. One-way ANOVA showed significant differences among the groups, the *post-hoc* Tuckey's test was used to assess differences in the two group comparisons. The Pearson's correlation test was used to examine the relationship between OEA and PEA plasma levels with BMI values.

RESULTS

Clinical and anthropometric data are presented in Table I. In AN patients we notice that two different age groups could be considered, one with less than 5 years of disease evolution and

other with more than 10 years of disease (AN-R with 3 ± 2 years of disease and AN-R>10y with 20 ± 8 years of disease). In this view we used two different age-control (CT-young and CT). BN and BE patients had more than 5 and 10 years of disease evolution, respectively.

In BN+SSRI group, seven patients were taking fluoxetine 20 mg and three were taking escitalopram 20 mg daily. These patients had similar time of disease to BN without medication.

From anthropometric evaluation significant differences were found in BMI and body fat percentage in AN and BE groups. As expected AN-R and AN-R>10y groups had significant lower BMI values (15.5 ± 0.5 and 15.5 ± 1.9) compared to respective age control groups (21.1 ± 1.5 and 22.4 ± 1.0). BE patients presented a significant higher BMI (39.0 ± 2.0). Body fat percentage values accompanied these changes in BMI values (table I).

In respect to skin fold data, and despite significantly lower BMI and body fat values in AN-R group, these patients did not presented significant differences in skin fold evaluation. However, in AN-R>10y patients with longer time disease all skin fold were significantly lower than respective control. BE patients also with long time disease presented significant differences in skin fold evaluation (table I).

BN and BN+SSRI patients presented similar anthropometric evaluation results and did not differ from control groups.

Results from EDE-Q assessment are in agreement with the clinical diagnosis (table II), with restraint, shape, eating and weight concern significantly higher in all patients groups. One

exception was found in BE patients, eating concern although higher is not significantly different from age control patients.

Concerning N-acylethanolamines, absolute PEA plasma levels were similar in all groups (table III). Nevertheless, a positive correlation (Pearson correlation) between BMI and PEA plasma levels was present in both control groups and BE patients ($r=0.66$ and $r=0.75$ for CT-older and BE, respectively), see figure 1. This association was lost in patients anorectic and bulimic patients.

In respect to OEA plasma levels (in pmol/mL), AN patients with less time of disease duration did not differ from young control, however they were significantly higher in AN patients with longer time disease (35.7 ± 4.7 and 28.2 ± 2.8 for AN-R>10y and CT-Older).

In contrast, BE patients presented significantly lower OEA plasma levels with 75% reduction (table III). In both BN groups no changes were found. Younger and older control subjects also presented similar values.

Only in BE patients OEA plasma levels correlate positively with BMI (Pearson $r=0.66$), see figure 2. This association was not observed in the other groups.

101010

DISCUSSION

Academy for Eating Disorders advocate that eating disorders are biologically based, serious mental illnesses that warrant the same level and breadth of health care coverage as conditions currently categorized in this way (e.g., schizophrenia, bipolar disorder, depression, obsessive-compulsive disorder). This unequivocal position was based on an emerging science that affirms with a

reasonable degree of medical and scientific certainty that eating disorders are significantly heritable; influenced by changes of brain function; significantly impair cognitive function, judgment, and emotional stability; and restrict the life activities of persons with these illnesses (20). In this view novel biological targets are urgently needed to treat eating disorders in a more effective way. Recent discovery of orexigenic and anorectic signals controlling human eating behavior emerges as a new field of pharmacological research. The endocannabinoid system and related NAEs are considered new fields of interest (3, 21). With the experience of rimonabant, with serious side effects due to central action, peripheral agents are being developing. In this view compounds like NAEs have greater interest since they are produced in the small intestine according to diet. Circulating NAE concentrations are modulated by the type of dietary fat consumed in humans. Recently, results from a human intervention diet, measuring plasma NAE levels according to different diets, shown that consumption of diets enriched in monounsaturated fat oleic acid from high-oleic canola oil resulted in elevated concentrations of plasma OEA. The plasma NAE levels were observed to shift solely in response to the type of fatty acid, rather than the quantity of overall dietary fat, suggesting that NAE levels can be significantly modulated through dietary fat choice (22). The roles of NAEs and their effects to eating behavior and energy balance are not well established, however, the impact of diet fat selection and their consequence can be better understandable. OEA is a biologically active lipid amide that is released in small intestine during the absorption of dietary fat and produces a profound anorexiant effect in rats and mice, due to selective prolongation of feeding latency and post-meal interval (14), suppresses feeding by activating central oxytocin transmission by a mechanism dependent on PPAR-alpha receptors (23) and recently an experimental study with mice has shown that OEA requires the

integrity of the brain histamine system to fully exert its hypophagic effect and that the oxytocin neuron-rich nuclei are the likely hypothalamic area where brain histamine influences the central effects of OEA (13).

In agreement with these functional effects, we found that obese patients with BED have a significant decrease in the plasma in OEA plasma levels. This finding could explain higher food intake in these patients with less control over appetite and continuous feeding behavior. In this clinic set it appears that satiety signals are not correctly understood by central nucleus or these signals production is defective. In the present study OEA are clearly reduced by 75% comparing to age control women. With this finding we could hypothesize a new therapeutic approach of binge eating disorder changing food lipid type. In fact, increasing food intake with specific lipid content that promotes OEA intestinal production would help to activate satiety more easily. On the other hand if these patients have a defect in the synthesis of OEA, then administration of OEA could help. One limitation in the present study is the lack of obese patients without BED and since the importance of lipids quality content in the diet can change tissue and plasma NAEs, it would be also interesting to replicate the present study under controlling diets lipid specifications. Even though the presence of these limitations, the results are representative of the real clinical setting where the patients choose their one diet that can help to maintain or aggravate the disease.

In anorectic patients we found that OEA is different in the two groups according to time disease. Considering that OEA acts in the gut as a “satiety signal”, patients with more than 10 years of disease evolution have probably adaptive intestinal mechanism in order to maintain persistent restrictive eating behavior. If patients with less time of disease still have OEA plasma levels similar

to control and patients with longer time disease present higher OEA values, this fact clearly would help to maintain the disease. In this way, it is mandatory to evaluate OEA along disease evolution. Due to clinical characteristics of AN it would be more difficult, comparing to BED patients to increase or change lipid content diet.

Another interesting finding in this study is related to BN patients under antidepressant treatment. No significant differences in anthropometric, psychological and NAEs content were found. This is in agreement with the selective pharmacological effect of SSRI that appears to have no relation with the aetiology of eating disorders.

In contrast to OEA, studies with PEA and feeding behavior are scarcer. PEA is a well-known peripheral anti-inflammatory properties recognized also in CNS with involvement of PPAR- α receptors. A recent review points out that all inflammatory-based disorders in CNS could benefit from this endogenous molecule, which in last years has been demonstrated to be safe and active through several molecular mechanisms, converging to lessen inflammatory signaling, that is one of the common starting point of progressive neurodegenerative diseases (24). Our results show there is a positive correlation between BMI and PEA plasma levels in CT and BED patients and is lost in AN and BN patients suggesting a possible role for this oleylethanolamine in pathophysiology eating disorders.

In conclusion, the association between BMI and PEA plasma levels is lost in AN and BN patients suggesting a possible role for this oleylethanolamine in pathophysiology eating disorders. Furthermore, OEA, an N-acylethanolamine with satiating effect, is clearly reduced in BED and increased in AN with long time disease. These findings could explain absence of compensatory

mechanisms leading to obesity in BED patients with constant compulsive eating behavior contrasting to AN patients that have persistent restrictive behavior for long years with absolute control over appetite. Furthermore we hypothesize a new therapeutic approach of binge eating disorder by changes in food lipid content.

Funding and Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

Bibliography

1. Aronne LJ, Pagotto U, Foster GD, Davis SN. The endocannabinoid system as a target for obesity treatment. *Clin Cornerstone*. 2008;9(1):52-64; discussion 5-6.
2. Cristino L, Becker T, Di Marzo V. Endocannabinoids and energy homeostasis: An update. *BioFactors*. 2014;40(4):389-97.
3. Scherma M, Fattore L, Castelli MP, Fratta W, Fadda P. The role of the endocannabinoid system in eating disorders: neurochemical and behavioural preclinical evidence. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(13):2089-99.
4. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature neuroscience*. 2005;8(5):585-9.
5. Wegener N, Koch M. Neurobiology and systems physiology of the endocannabinoid system. *Pharmacopsychiatry*. 2009;42 Suppl 1:S79-86.
6. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2007;18(1):27-37.
7. Despres JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study G. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *The New England journal of medicine*. 2005;353(20):2121-34.
8. Kunos G, Osei-Hyiaman D, Batkai S, Sharkey KA, Makriyannis A. Should peripheral CB(1) cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? *Trends in pharmacological sciences*. 2009;30(1):1-7.
9. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiology & behavior*. 2008;94(1):121-35.

10. Monteleone P, Matias I, Martiadis V, De Petrocellis L, Maj M, Di Marzo V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2005;30(6):1216-21.
11. Monteleone P, Maj M. Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(3):312-30.
12. Gerard N, Pieters G, Goffin K, Bormans G, Van Laere K. Brain type 1 cannabinoid receptor availability in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Biological psychiatry*. 2011;70(8):777-84.
13. Provensi G, Coccurello R, Umehara H, Munari L, Giacobazzo G, Galeotti N, et al. Satiety factor oleoylethanolamide recruits the brain histaminergic system to inhibit food intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(31):11527-32.
14. Gaetani S, Kaye WH, Cuomo V, Piomelli D. Role of endocannabinoids and their analogues in obesity and eating disorders. *Eating and weight disorders : EWD*. 2008;13(3):e42-8.
15. Gorman LL, O'Hara MW, Figueiredo B, Hayes S, Jacquemain F, Kammerer MH, et al. Adaptation of the structured clinical interview for DSM-IV disorders for assessing depression in women during pregnancy and post-partum across countries and cultures. *The British journal of psychiatry Supplement*. 2004;46:s17-23.
16. Elia M, Ward LC. New techniques in nutritional assessment: body composition methods. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58(1):33-8.

17. Fairburn CG, Beglin SJ. Assessment of eating disorders: interview or self-report questionnaire? *The International journal of eating disorders*. 1994;16(4):363-70.
18. Machado PP, Machado BC, Goncalves S, Hoek HW. The prevalence of eating disorders not otherwise specified. *The International journal of eating disorders*. 2007;40(3):212-7.
19. Marczylo TH, Lam PMW, Nallendran V, Taylor AH, Konje JC. A solid-phase method for the extraction and measurement of anandamide from multiple human biomatrices. *Analytical Biochemistry*. 2009;384(1):106-13.
20. Klump KL, Bulik CM, Kaye WH, Treasure J, Tyson E. Academy for eating disorders position paper: eating disorders are serious mental illnesses. *The International journal of eating disorders*. 2009;42(2):97-103.
21. Marco EM, Romero-Zerbo SY, Viveros MP, Bermudez-Silva FJ. The role of the endocannabinoid system in eating disorders: pharmacological implications. *Behavioural pharmacology*. 2012;23(5-6):526-36.
22. Jones PJ, Lin L, Gillingham LG, Yang H, Omar JM. Modulation of plasma N-acyl ethanolamine levels and physiological parameters by dietary fatty acid composition in humans. *Journal of lipid research*. 2014;55(12):2655-64.
23. Gaetani S, Fu J, Cassano T, DiPasquale P, Romano A, Righetti L, et al. The fat-induced satiety factor oleoylethanolamide suppresses feeding through central release of oxytocin. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(24):8096-101.

24. Mattace Raso G, Russo R, Calignano A, Meli R. Palmitoylethanolamide in CNS health and disease. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2014;86:32-41.

FIGURES

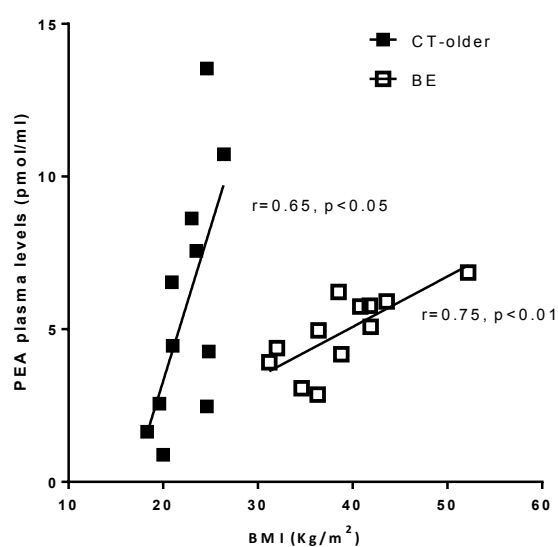


Figure 1. Correlations between BMI and N-palmitoyethanolamine (PEA) plasma levels in pmol/ml in Control women with more than 25 years (CT-older) and women with Binge-eating disorder (BE).

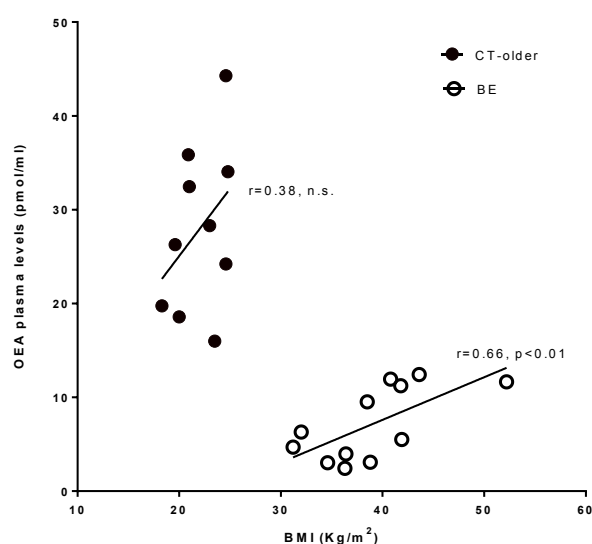


Figure 2. Correlations between BMI and N-eleoylethanolamide (OEA) plasma levels in pmol/ml in Control women with more than 25 years (CT-older) and women with Binge-eating disorder (BE).

Discussão

A obesidade é um bom exemplo de conjugação entre a biologia e a cultura. Tem vindo a aumentar, em algumas sociedades como a Americana, é uma ameaça com características epidémicas. Uma das justificações associa-se à possibilidade de existir uma variação normal na sensibilidade de recompensa com os alimentos, que outrora tenha constituído uma vantagem adaptativa para o organismo e que num ambiente obesogénico, como o atual, deixe de o ser. As inúmeras sugestões de prática de exercício físico e de implementação de uma dieta vão no sentido de mudar comportamentos, usar maior força de vontade, ou de esperar “mais poder” do cérebro. O comportamento não é conduzido apenas pela inteligência, é necessário ter em conta a base biológica determinada pela genética, o significado emocional e social dos próprios alimentos assim como os ritmos de vida social e profissional. A ampla e profunda diversidade das implicações sociais, biológicas e emocionais raramente é considerada nas situações de obesidade mórbida. Trata-se de uma situação que decorre na sequência de muitos anos de experiência de hábitos alimentares e de estilos de vida com o resultado do aumento e persistência de peso corporal excessivo. São doentes que repetidas vezes tentaram mudanças comportamentais e em que os sucessos foram defraudados no tempo. Com a cirurgia bariátrica surge a possibilidade de iniciar um processo em que o corpo é prioritário nos sinais para a mudança. Daí a importância de neste trabalho, nos termos dedicado simultaneamente aos aspetos ambientais, psicossociais, neurobiológicos e metabólicos nos doentes candidatos e submetidos a cirurgia bariátrica.

A avaliação dos doentes para submissão a cirurgia bariátrica é um dos exemplos de tratamento em que os aspetos psicossociais têm uma importância determinante. Trata-se de um processo que conjuga uma rápida e significativa perda de peso, com mudanças na imagem corporal mas também na situação médica, física e emocional com repercussões no dia-a-dia e funcionamento social do doente. (97) Por estes motivos a avaliação pré-cirúrgica é universalmente indicada. É também um período ótimo para a informação das características do tratamento e para o reconhecimento da motivação.

Os doentes em estudo e que têm obesidade mórbida estão em seguimento na consulta do Centro de Elevada Diferenciação para o Tratamento Cirúrgico da Obesidade Mórbida no Centro Hospitalar de S. João e seguiram o protocolo estabelecido em Janeiro de 2009, com exceção dos dezanove doentes tratados no Hospital de Braga e que foram integrados no artigo em que avaliamos doentes antes e após a cirurgia (artigo 3). Depois da consulta multidisciplinar de Cirurgia Geral, Endocrinologia e Nutrição foram sujeitos a uma entrevista psiquiátrica e/ou psicológica na fase anterior à cirurgia. Todos tiveram parecer favorável para o procedimento cirúrgico.

Durante muito tempo acreditamos que a exigência clínica na seleção dos doentes na fase pré-cirúrgica poderia ser prioritária, e muitas vezes o suficiente para obter bons resultados com o tratamento cirúrgico o que não tem vindo a ser clarificado, para passar a ser bastante mais valorizado o período pós-cirúrgico. Ainda assim, no nosso trabalho, foram excluídos os candidatos que não tinham capacidade para compreender o tratamento ou que padeciam de doença psiquiátrica que impedia a necessária colaboração na mudança de hábitos de vida e na alimentação. São muito mais os candidatos que têm parecer psiquiátrico favorável do que os que têm doença psiquiátrica que determine impedimento para este tratamento. Nos dados relativos a 2010, 2011 e 2012, na consulta de psiquiatria e/ou de psicologia prévia à cirurgia bariátrica no Centro Hospitalar de S. João, foram avaliados 636 candidatos a cirurgia, 520 do sexo feminino e 116 do sexo masculino, com média de idades de 40 anos (17 aos 67) com uma média de IMC = 43 (29,6 a 75,9), 52% estavam empregados, 23 % não tinham trabalho, 11% eram domésticas, 5% estudantes e 9% reformados. Na sequência da avaliação psiquiátrica/psicológica 63% tiveram parecer favorável, 35% parecer condicionado e 2% parecer desfavorável. Os motivos para o parecer desfavorável foram: debilidade mental, doença psiquiátrica *major*, consumo excessivo de álcool ou tóxicos e falta de motivação para o procedimento cirúrgico, 48%, 21%, 11% e 20% respetivamente.

O objetivo de uma adequada seleção para a cirurgia deverá ter em conta a motivação para o tratamento apresentada pelo candidato. Atualmente mais do que a identificação de motivos que contraindiquem a cirurgia, a avaliação pré-cirúrgica deve contemplar a elaboração de um plano individualizado que reforce as competências que o doente tem, em vista a um comportamento ajustado às alterações que irão surgir na sequência do procedimento cirúrgico. (98)

Os critérios para a cirurgia começaram por ser definidos a partir da existência de um IMC de 40 ou de 35 e co-morbilidade associada, (99 a 101) mais recentemente, embora não deixe de ser um tema polémico, tem havido referência à possibilidade de considerar a cirurgia bariátrica uma solução para o tratamento da diabetes tipo 2 e de outras alterações metabólicas da obesidade. (102 a 104) Dependendo do tipo de cirurgia esperar-se-á maior alteração da diabetes, mais eficácia, com o *bypass* RYGB ou o desvio biliopancreático (BPD) do que com os outros procedimentos cirúrgicos.

Excluimos dos trabalhos os doentes que tinham sido submetidos a nova intervenção cirúrgica relativa à obesidade, por considerarmos uma complicação que dificultaria a adequada interpretação e valorização dos resultados. São sobretudo os insucessos dos procedimentos restritivos que são submetidos a re-intervenção cirúrgica. Num estudo prospetivo com doentes que tinham sido submetidos a colocação de banda gástrica (50 com *LAGB* e os outros 50 por *Vertical-banded gastroplasty* - *VBG*), 33% dos doentes submetidos a *LAGB* e 60% dos doentes submetidos a *VBG* foram

posteriormente sujeitos a *by-pass* gástrico. Trata-se de um trabalho em que se relata a alta ocorrência de complicações da cirurgia mas em que não foi estudada a problemática comportamental, psicopatológica e psicológica destes doentes. (105)

A investigação do reconhecimento dos efeitos da cirurgia bariátrica tem decorrido com a identificação da alteração do peso, da melhoria metabólica ou da avaliação das alterações psicológicas que possam ocorrer, mas na maior parte dos estudos, estas variáveis são abordadas separadamente. No nosso trabalho propusemo-nos (artigo 2 e 3) a estudar conjuntamente variáveis psicológicas e médicas no período pré- e pós-cirúrgico.

Um dos objetivos desta investigação teve em conta a constatação da obesidade mórbida ser considerada um quadro crónico de inflamação de baixo grau, com o aumento da produção de mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a interleucina-6 (IL6) (106), e de na patofisiologia da perturbação do humor a elevação das citocinas pró-inflamatórias poderem ser consideradas mediadoras de patologia afetiva. (107) Estas moléculas inflamatórias têm efeitos diretos nos níveis de serotonina, na ativação do eixo hipotálamo - hipófise - supra-renal, células da microglia e no sistema nervoso central. A adiposidade parece ser uma fonte importante de inflamação na depressão. (106) Há vários estudos em que foi encontrada uma relação bidirecional entre a depressão e a obesidade, sobretudo a obesidade central. A obesidade aumenta o risco para a depressão e a depressão aumenta o risco da obesidade. (108) Com a mudança física e metabólica, que é precipitada pela cirurgia bariátrica, estudamos nestes doentes a depressão associada a variáveis metabólicas, perfil lipídico e glicemia. Os valores da depressão apresentaram-se mais elevados apenas em associação a aumentos dos TG e a diminuição da forma HDL do colesterol. Em relação à diabetes não houve associação com a depressão. Quando procuramos identificar a relação da percentagem de peso perdido e as variáveis metabólicas e psicológicas, depois de controlado para o tipo de cirurgia a depressão não obteve diferença estatisticamente significativa e apenas o comportamento alimentar, os triacilglicerídeos e a hemoglobina glicada se relacionam e de modo independente com menos perda de peso.

A abordagem da depressão e obesidade não pode deixar de nos remeter para o género, as nossas amostras foram de fato constituídas, sobretudo com doentes do sexo feminino, respetivamente 91,3% e 85,3%, nos artigos 2 e 3. Mulheres jovens com obesidade mórbida e problemas com a imagem corporal manifestaram aumento do risco para a existência de depressão, e melhoravam com a redução do peso corporal. Estes resultados suportam, de algum modo, a hipótese de que a obesidade grave na mulher pode causar ou agravar a depressão. (109)

A maior parte (90,6%) dos doentes dos nossos estudos apresentavam obesidade há mais de dez anos, com uma média de tempo de obesidade de 20,95 anos (SD = 9.7, n=

150). O tempo da obesidade pode ser um fator importante a ter em conta no tratamento da obesidade, embora a sua valorização seja apenas referida em poucos trabalhos de investigação, no que respeita por exemplo, aos efeitos na síndrome metabólica os resultados nem sempre são concordantes. *Batsis* e colaboradores referem que a reversibilidade da síndrome metabólica depende sobretudo da percentagem de peso perdida e não de outras variáveis clínicas, enquanto outros autores reportam que independentemente do tipo de cirurgia a duração das alterações metabólicas antes da cirurgia está associada a pior benefício pós-cirúrgico. (110)

Nem sempre é facilmente compreendido porque é que uns doentes melhoram consideravelmente depois da cirurgia bariátrica e outros não. Num estudo de dez anos de *follow-up*, 10% dos submetidos a RYGB e 25% dos submetidos a LAGB não mantinham $\geq 5\%$ do peso perdido. (111)

A definição de sucesso de peso perdido na sequência da cirurgia bariátrica varia nos diferentes estudos. A avaliação de, pelo menos, 50% de perda do peso em excesso é frequentemente reconhecida como boa evolução. (112) No artigo 2 a média da percentagem do peso em excesso que foi perdida é de 53,07% (SD-24,40) e no artigo 3 os doentes da nossa amostra perderam em média 55,56% (-2,44% - 105,44%) do peso em excesso.

Uma das dificuldades na avaliação de sucesso da cirurgia bariátrica é a limitação à diminuição do peso corporal. O sucesso avaliado apenas pela quantidade de peso perdido é uma visão limitada da situação dos doentes. Assim como não é garantido que para cada doente quanto mais peso corporal perca, melhor. O sucesso deverá ter em conta a avaliação psicológica e uma intervenção nos hábitos e estilos de vida a médio e a longo prazo. Há ainda, muito pouca informação de como abordar as mudanças do dia-a-dia na vida dos doentes submetidos a cirurgia bariátrica. (113) Reconhecemos que nos artigos 2 e 3 fizemos uma avaliação integrada que procurou conjugar alterações comportamentais, afetivas e emocionais com variáveis metabólicas.

O desejável seria conhecermos preditores que da fase anterior à cirurgia fossem úteis na continuidade do tratamento, mas a literatura tem revelado que não há resultados robustos de modo a valorizar a exigência clínica nesta fase, e no que se refere ao comportamento alimentar, tem sido constatado que não é possível antecipar melhoria pós-operatória com base no que se conhece da fase pré-cirúrgica. (114 a 116) Também por esta razão fizemos a opção de avaliar uma população submetida há dois anos a cirurgia bariátrica (artigo 2), e entre 18 e 46 meses (artigo 3). As alterações no peso, metabolismo e variáveis psicológicas são mais consistentes quando observadas a partir dos dois anos da cirurgia. (117) (118)

No artigo 3, confirmamos a relevância do estudo pós-cirúrgico relativamente ao pré-cirúrgico, uma vez que nesta amostra, as variáveis do período pré-cirúrgico não contribuíram de forma estatisticamente significativa para a perda de peso obtida com a cirurgia. Esta afirmação fica reforçada quando as variáveis avaliadas no período pós-cirúrgico, diabetes tipo 2, depressão e patologia alimentar se associam a uma menor perda de peso.

A maior parte dos estudos refere a presença de morbilidade psiquiátrica geral no pré-operatório de doentes submetidos a cirurgia bariátrica e melhoria clínica com redução importante da psicopatologia e perda de peso no pós-operatório. (119) No artigo 3, também encontramos melhoria da diabetes após a cirurgia, assim como ocorreu melhoria estatisticamente significativa na depressão e no comportamento alimentar, embora a patologia psiquiátrica deixasse de ter significado estatístico quando controlamos a população do estudo para o tipo de cirurgia, provavelmente por se tratar de uma população em que decorreram três tipos de cirurgia. Num estudo em que foi usado apenas o *sleeve* gástrico foi constatada a existência de menor perda de peso nos indivíduos com obesidade que apresentavam depressão antes e depois da cirurgia.

O tipo de cirurgia pode também determinar patologias específicas particularmente no comportamento alimentar. As limitações do volume gástrico e/ou as modificações na absorção intestinal interferem nos hábitos alimentares. No artigo 3 não identificamos as alterações alimentares relativamente aos diferentes tipos de cirurgia, de facto num estudo com 100 doentes com obesidade mórbida submetidos a *by-pass* gástrico e com um *follow-up* de 13 a 15 anos os autores salientaram que a maioria dos indivíduos reconhece que o procedimento os beneficiou, no entanto apresentam comportamentos alimentares problemáticos, incluindo “*plugging*” (transbordar alimentos na sequência de obstrução do tubo digestivo) e vômitos. (120)

Em relação à importância da existência de psicopatologia alimentar, alguns estudos mostraram que as perturbações do comportamento alimentar podem persistir após a cirurgia, podendo interferir negativamente com a perda de peso. (12) Reconhecemos no nosso trabalho de avaliação pré- e pós- cirúrgica que a patologia alimentar estava relacionada com a perda de peso, não nos tendo sido possível identificar em que sentido esta associação se estabeleceu (artigo 3), enquanto na população de 150 doentes submetidos a cirurgia, a patologia alimentar foi associada a menor perda de peso, mesmo depois de termos controlado os resultados para os diferentes tipos de cirurgia. (artigo 2)

Há situações clínicas descritas em que, sem haver antecedentes de perturbações do comportamento alimentar, estas patologias surgem após a cirurgia. São mais frequentes, o BE ou os comportamentos alimentares problemáticos. A anorexia e a bulimia nervosa são raramente encontradas. (12) (121) Têm sido reconhecidas

perturbações específicas neste período pós-operatório, como um comportamento restritivo alimentar pós-operatório que são ainda fonte de discussão e pesquisa. (122) (123) A existência de possíveis fatores preditivos do tipo de comportamento alimentar em relação à redução do peso no pós-operatório permanece controversa.

Mais recentemente num trabalho em que foram avaliados, a dieta e variáveis psicológicas pré-cirúrgicas como preditores de perda de peso no período pós cirúrgico foi concluído que nenhuma das variáveis psicológicas foi associada ao sucesso da perda de peso e que apenas os doentes sem diabetes tipo 2, que não tenham tido significativa perda de peso antes da cirurgia e que não ingeriam refrigerantes eram propensos a maior perda de peso com a cirurgia. (124)

Pela importância da influência do ambiente, e de poluentes que estão presentes sobretudo nos nutrientes gordos como o leite, a carne ou o peixe, procuramos saber se era possível estabelecer alguma relação entre a existência no plasma ou no tecido adiposo de alguns POPs, e as variáveis psicopatológicas que temos avaliado na população sujeita a cirurgia da obesidade. (artigo 5)

Tratando-se de uma população com 32% de obesos mórbidos com valores significativos de depressão, 85% com valores de impulsividade acima do valor considerado normal, e 63% com identificação de patologia alimentar, avaliamos a associação entre estes sintomas psicopatológicos e a existência de poluentes. Não encontramos resultados com relevância estatística na associação destas variáveis psicopatológicas e o valor total dos POPs no tecido adiposo. Apenas as concentrações de POPs no plasma apresentaram resultados com significância estatística, assim, correlacionam-se negativamente com os valores da sub-escala da impulsividade não planeada, da disfunção da imagem corporal e do comportamento alimentar. Não encontramos qualquer relação com os valores da depressão. Atendendo às alterações metabólicas e inflamatórias crónicas comuns à obesidade e à depressão fomos surpreendidos com estes resultados, que são reforçados com o fato de também não encontrarmos relação significativa com os poluentes e os valores de PCR. Poderemos hipotetizar o envolvimento de circuitos inflamatórios independentes.

Entretanto, como usamos um valor de contaminação total que integra vários poluentes, e nos trabalhos existentes são usados diversos componentes, diferentes técnicas e metodologias, torna-se difícil a comparação com investigações anteriores. Não deixa de ser curioso que Berk e colaboradores em 2014, encontraram que muitos dos poluentes ambientais persistentes não estavam associados, ou se estavam, associavam-se negativamente à depressão. (79)

É amplamente reconhecido que a perturbação alimentar compulsiva (*binge eating*; DSM – 5) (125) caracterizada por episódios regulares (pelo menos uma vez por semana e durante três meses, de ingestões de grandes quantidades de comida, num curto

intervalo de tempo e com sensação de perda de controlo, é comum nos doentes que procuram tratamento cirúrgico para a obesidade. (126) Em 22 trabalhos publicados de 1995 a 2008 é reportado que a frequência destes comportamentos acontece entre 6% e 69%, para uma percentagem média de 36% de frequência de perturbação alimentar compulsiva em doentes com obesidade mórbida que recorrem a tratamento cirúrgico. (127) Não deixa de ser significativo que vários investigadores reconheçam que a cirurgia bariátrica tem um efeito positivo no *binge eating*, pelo menos a curto prazo. (128)

Abordar o tratamento da obesidade mórbida sem ter em conta os mecanismos do sistema nervoso central que interferem no controlo da ingestão alimentar, particularmente os circuitos cerebrais estabelecidos entre as áreas córtico-límbicas e sua comunicação com o hipotálamo seria deixar de considerar a obesidade na sua global dimensão. (83) Passar a ingerir menos ou diferentes alimentos, é mais do que decidir fazê-lo e passar à prática ou seguir o que o corpo sinaliza em relação a ter ou não fome e a estar mais ou menos saciado. A presença de alimentos e a estimulação visual, a memória e a disponibilidade para ter iniciativa para comer e o devido tempo de reconhecer saciação, são constituintes de uma sequência de ligações do sistema neurológico que controla diferentes comportamentos. (ver figura 3)

O interesse pelo estudo das perturbações do comportamento alimentar e pelo tratamento cirúrgico da obesidade, situação em que o corpo é alterado primariamente a nível de órgãos periféricos, estimula-nos a procurar complementar e aumentar o conhecimento a nível dos mecanismos que interferem na recompensa, na regulação da ingestão alimentar e no balanço energético. Será que, por exemplo, poderemos identificar algumas diferenças no que respeita às N-aciletanolaminas, substâncias endógenas com efeitos homeostáticos que têm um papel regulador na ingestão alimentar e no controlo metabólico, entre doentes com obesidade mórbida e *binge eating* pré-cirúrgico e que deixam de ter este comportamento depois da cirurgia? Serão diferentes, a este nível, os doentes que tendo também obesidade mórbida não identificam perda de controlo nos seus hábitos alimentares? Haverá particularidades nos doentes que depois da cirurgia iniciam comportamentos alimentares problemáticos?

Nos artigos 5 e 6, seleccionamos como grupos de controlo doentes em seguimento na consulta de perturbações do comportamento alimentar da Clínica de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar de S. João. Doentes com os vários tipos de perturbação do comportamento alimentar, anorexia nervosa restritiva, bulimia nervosa e perturbação alimentar compulsiva (BE) em doentes com obesidade mórbida e avaliamos a atividade da COMT nos eritrócitos e N-aciletanolaminas, OEA e PEA no plasma.

Procuramos saber se o que se poderá passar com um doente com anorexia nervosa que se controla, recompensando-se persistentemente sem comer, desafiando a natureza, será o oposto do que acontece com a persistente sensação de falta de controlo em comer de um doente com perturbação alimentar compulsiva e a consequente, obesidade mórbida. Há muito poucos trabalhos nesta área e em relação às avaliações que têm sido efetuadas, foram encontrados valores elevados de anandamida plasmática, um dos vários endocanabinóides, em mulheres com perturbação do comportamento alimentar, em doentes com perturbação alimentar compulsiva e em doentes com anorexia nervosa, o que sugere um possível envolvimento da AEA na mediação dos aspetos de recompensa nestas patologias alimentares. (129)

Com as N-aciletanolaminas, substâncias quimicamente relacionadas com os endocanabinóides mas com efeitos opostos em relação ao apetite, há ainda menos trabalhos publicados. Neste estudo, encontramos uma correlação positiva entre os níveis de PEA e o IMC do grupo de controlo e o grupo de BE, que não está presente nos doentes com anorexia ou com bulimia o que poderá sugerir a hipótese de que esta NAE, o PEA tenha um papel relevante na patofisiologia das perturbações alimentares. O OEA plasmático apresentava-se com valores reduzidos nos doentes com BE e obesidade mórbida, contrariamente aos valores mais elevados do grupo com anorexia que têm mais de dez anos de evolução de doença. Estes resultados podem ter a ver com a ausência de mecanismos compensatórios, o que conduz à obesidade dos doentes com BE em contraste com os doentes com anorexia que mantêm um comportamento restritivo persistente e um peso corporal extremamente baixo.

A partir do reconhecimento de que as NAE, produzidas no intestino delgado, são agentes ativas nas mensagens químicas que interferem no apetite passam a ser consideradas pelo seu potencial interesse terapêutico nas perturbações do comportamento alimentar, particularmente na obesidade.

Uma outra possibilidade de interferir no tratamento das perturbações alimentares foi o reconhecimento da importância da dopamina na responsabilidade pelas manifestações comportamentais da saciedade a partir da informação veiculada pelos órgãos dos sentidos. (83) Por esta razão avaliamos a atividade da COMT nos eritrócitos em doentes com anorexia nervosa, bulimia nervosa e *binge eating* com obesidade mórbida. Os resultados revelam que os doentes, quer com bulimia quer com *binge*, apresentam diferenças significativas em relação aos doentes com anorexia nervosa, o que consideramos como bastante relevante uma vez que os mecanismos de recompensa que estes doentes manifestam a partir da clínica são diferentes. Os doentes com bulimia ou *binge* apresentam episódios de ingestão de quantidades excessivas de alimentos na sequência de sensação de perda de controlo o que não acontece na anorexia nervosa. São doentes com diferentes experiências de

comportamento alimentar na sequência da percepção de saciedade. Os doentes com descontrolo alimentar ingerem alimentos estando saciados e às vezes mesmo com sensação de “empanturramento” enquanto os doentes com anorexia nervosa não comem reconhecendo que não estão saciados e no limite podem morrer de fome.

Procuramos também avaliar a COMT em doentes com bulimia ou *binge eating* medicadas com fluoxetina, anti-depressivo inibidor seletivo da recaptação da serotonina, cujo efeito é o de reduzir a frequência dos episódios de ingestão de quantidades excessivas de alimentos. Nas doentes com bulimia nervosa medicados com fluoxetina a COMT não diferia significativamente dos valores do grupo de controlo e assim, foi confirmado que não havia interação direta entre a fluoxetina e a COMT.

Limitações e perspectivas para a investigação futura

Com o objetivo de mais conhecer para melhor tratar, constatamos que fizemos uma avaliação de indivíduos com obesidade mórbida antes e depois da cirurgia bariátrica, em que procuramos conjugar variáveis neurobiológicas e psicossociais, como o comportamento alimentar, a depressão, a impulsividade e o sofrimento psicológico, com variáveis metabólicas. Poderíamos complementar este estudo com a avaliação de outros aspetos importantes, como o exercício físico, o tipo de dieta alimentar e o desempenho profissional ou lazer.

Gostaríamos de alargar a população do estudo a mais doentes do sexo masculino assim como aumentar a população das avaliações pré e pós-cirurgia.

Atendendo a que encontramos no período pós-cirúrgico associações entre variáveis metabólicas e psicológicas, será interessante investigar se a variação da percentagem de peso em excesso perdido é causa ou consequência de alterações psicológicas e comportamentais ou de alterações metabólicas que decorrem nesta fase posterior ao tratamento cirúrgico da obesidade.

Embora os resultados na literatura sejam contraditórios, consideramos uma limitação do estudo o facto de não termos investigado, nos indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica, o termo pré-operatório a que decorriam as alterações metabólicas.

A identificação da relação do tipo de cirurgia bariátrica com as diferentes formas de patologia do comportamento alimentar, quer na perspectiva da indicação do tipo de procedimento cirúrgico a efetuar, quer na dedicação a ter no período pós-cirúrgico, também poderá constituir-se como uma área de investigação promissora para o futuro.

Pensamos poder robustecer o trabalho já efetuado de análise dos poluentes orgânicos persistentes e variáveis metabólicas e psicopatológicas na obesidade mórbida com a possibilidade de aumentar a amostra que temos, e voltar a avaliar estes mesmos doentes depois de submetidos a cirurgia e assim, obtermos resultados de *follow-up* conjuntamente com a evolução ponderal e metabólica pós-cirúrgica.

Atendendo a que a secreção das N-acetilalonalinas se processa no intestino delgado e de acordo com a dieta, poderíamos complementar este nosso estudo com avaliação dos constituintes do plano alimentar dos doentes estudados.

Consideramos, também, fundamental a avaliação plasmática destas NAE e da COMT nos eritrócitos nas mesmas doentes com perturbação alimentar compulsiva em que já fizemos avaliações e repeti-las após a intervenção cirúrgica a que foram entretanto submetidas uma vez que todas as que tinham obesidade mórbida estavam em seguimento clínico para submissão a cirurgia bariátrica. Assim como no futuro,

poderemos comparar estas mesmas variáveis em doentes que também tenham feito tratamento cirúrgico mas que não tenham tido perturbação alimentar antes da cirurgia e o tenham desenvolvido apenas depois da cirurgia.

Por outro lado, poderá ser pertinente a avaliação plasmática das N-aciletanolaminas e da COMT nos eritrócitos num grupo de doentes que tivessem feito evolução de formas clínicas de patologia do comportamento alimentar, deixar de ter *binge eating* ou evoluir da anorexia nervosa para bulimia nervosa e avaliar também as possíveis diferenças em relação a doentes com bulimia nervosa que nunca cumpriram critérios para anorexia nervosa.

Conclusões

Sendo atualmente reconhecido que a cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz para a obesidade mórbida, aquela não pode ser um procedimento isolado e terá de ser integrada na necessária intervenção a efetuar nas mudanças de hábitos alimentares e de vida. Assim, deverá ser promovida uma abordagem em que se conjugue a análise das variações metabólicas e das alterações comportamentais e psicológicas dos indivíduos candidatos e submetidos a cirurgia bariátrica de modo a compreender as variações de peso frequentemente observadas.

Tendo em conta que as variáveis estudadas no período pré-cirúrgico não contribuíram de forma significativa para a perda de peso, e que nos estamos a referir a que os candidatos a cirurgia bariátrica são sujeitos a um protocolo de avaliação em que são excluídos aqueles que não revelam condições para colaborar neste tipo de tratamento, é necessário que seja garantido, logo após a cirurgia um seguimento regular dos comportamentos e alterações dos hábitos de vida.

Com a cirurgia da obesidade, a diabetes evoluiu favoravelmente. A diabetes, a depressão e a alteração do comportamento alimentar associaram-se a menor perda de peso. Valores elevados de TG encontram-se associados a alterações do comportamento alimentar, maior sofrimento psicológico e a depressão. A depressão foi associada a valores mais baixos da forma HDL do colesterol. Quanto maior a percentagem de peso em excesso perdida, menos patologia alimentar foi registada, assim, como mais baixos se revelaram os valores de triacilglicerídeos e de hemoglobina glicada.

Os resultados poderão ser relevantes para conseguir um melhor prognóstico a partir de uma correta identificação de alterações médicas, psicopatológicas e comportamentais, assim como da oportuna e adequada decisão de tratamento e encaminhamento para psiquiatria/psicologia que será desejável que decorra na sequência de debate das situações clínicas em reunião de equipa multidisciplinar.

A abordagem do tratamento da obesidade mórbida pode ser complementada com a análise do efeito de poluentes presentes nos alimentos, no metabolismo e no comportamento. Assim como com a descoberta de fármacos que possam interferir no controlo da ingestão alimentar e do balanço energético.

Numa amostra de mulheres candidatas a cirurgia bariátrica, encontramos concentrações plasmáticas de poluentes orgânicos persistentes que se correlacionaram negativamente com os valores de impulsividade não-planeada, imagem corporal e patologia do comportamento alimentar.

A tentativa de interferir no tratamento das patologias do comportamento alimentar e na obesidade a partir do efeito no intestino dos alimentos que são ingeridos, é

reforçada pelos valores plasmáticos de OEA (é libertada pelos enterócitos do intestino delgado durante a absorção de gorduras inibindo o apetite a nível central), mais baixos nos doentes com *binge eating* em comparação com os valores mais elevados dos doentes com anorexia nervosa, sobretudo nas doentes com longa evolução de doença.

Os resultados que obtivemos com a avaliação da atividade da COMT nos eritrócitos, quer pela diferenciação em doentes com comportamentos com sensação de falta de controlo (bulimia e *binge*) e doentes com anorexia nervosa ou saudáveis quer pela constatação de que a atividade da COMT não era modificada pela presença de fluoxetina, poderá ser considerado uma ajuda para a investigação de novos fármacos para o tratamento das perturbações do comportamento alimentar, particularmente dos doentes com sensação de falta de controlo na ingestão alimentar.

Bibliografia:

- (1)- Miranda, J.A.B. (2008). Corpo e imagem. Lisboa: Nova Vega, 143-144
- (2)- James, W.P., (2008). The epidemiology of obesity: the size of the problem. *Journal of Internal Medicine*, (263), 336-352
- (3)- Anderson, A.S., Key, T.J., Nora, T., Soccianti, C., Cecchini, M., Berrino, F., Boutron, R.M.C., Espina, C., Leitzman, M., Powers, H., Wiseman, M., Romien, I. (2015). *Cancer Epidemiol*, Jul 20 doi: 10.1016/j.canep.2015.01.017
- (4)- Rêgo, C.M.B.S.S. (2008). Obesidade em Idade Pediátrica: Marcadores Clínicos e Bioquímicos associados a Comorbilidade. Dissertação ao grau de Doutor apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21-24
- (5)- Bouchard, C. (1994). Genetics of Obesity: overview and research direction. *The Genetics of Obesity*. Florida: Boca Raton, 223-233
- (6)- Price, R. (2002) Genetics and common obesities: background, current status, strategies, and future prospects. In: *Handbook for obesity treatment*. New York, 73-94
- (7)- Ravussin, E., Bouchard, C. (2000). Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *European Journal of Pharmacology*, 410: 131-45
- (8)- Mokdad, A.H., Ford, E.S., Bowman, B.A. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *Jama: The Journal of the American Medical Association*, (289), 76-79
- (9)- Poirier, P., Alpert, M.A., Fleisher, L.A. et al (2009). Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 120: 86-95
- (10)- Love, R.J., Love, A.S., Bower, S. & Poston, W.S. (2008). Impact of antidepressant use on gastric bypass surgery patients' weight loss and health-related quality-of-life outcomes. *Psychosomatics*, 49(6), 478-86
- (11)- Pi-Sunyer & F., Xavier. (1999). Comorbidity of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Medicine & Science In Sports & Exercise*, (31), S602-S608
- (12)- Nunes, A.N., Appolinario, J.C., Galvão, A.L., Coutinho, W. (2006). *Transtornos alimentares e obesidade*. Porto Alegre: Artmed, 343-352

- (13)- Colquitt, J., Clegg, A., Sidhu, M. & Royle, P. (2003). Surgery for morbid obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2). DOI: 10.1002/14651858
- (14)- Simon, C. & Chabrier, G. (2001). Surgery for obesity. *Annales de Endocrinologie*, 62(4), 31-6
- (15)- Mun, E.C., Blackburn, G.L. & Matthews, J.B. (2001). Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology*, (120), 669-681
- (16)- Kinzl, J.F., Traweger, C., Trefalt, E. & Biebl, W. (2003). Psychosocial consequences of weight loss following gastric banding for morbid obesity. *Obesity Surgery*, 13(1), 105-110
- (17)- Bocchieri, L.E., Meana, M. & Fisher, B.L. (2002). A review of psychological outcomes of surgery for morbid obesity. *Journal of Psychosomatic Research*, (52), 155-165
- (18)- Fine, J.T., Colditz, G.A., Coakley, E.H. (1999). A prospective study of weight change and health-related quality of life in women. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, (282), 2136-2142
- (19)- Hsu, L.K.G., Benotti, P.N., Dwyer, J., Roberts, S.B., Saltzman, E., Shikora, S., Rolls, B.J., Rand, W. (1998). Nonsurgical factors that influence the outcome of bariatric surgery: A review. *Psychosomatic Medicine*, (60), 338-346
- (20)- Bocchieri, L.E., Meana, M., Fisher, B.L. (2002). Perceived psychosocial outcomes of gastric bypass surgery: A qualitative study. *Obesity Surgery*, 12(6), 781-788
- (21)- Erikson, E.H., (1980). In: *Identity and the Life Cycle*. New York: W.W. Norton & Company, Inc., 38-50
- (22)- Coimbra de Matos, A. (1996). "Percursos da Identidade: processos transformadores". In: *Psicanálise e psicoterapia psicanalítica*. Lisboa: Climepsi Editores, 2002: 215-224
- (23)- Doellinger, O.v. (2011). *Cuerpo e Identidad, estereotipos de género, estima corporal y sintomatología psicopatológica en una población universitaria*. Tese de doutoramento na Universitat Ramon Llull, 196-197
- (24)- Merleau-Ponty, M. (1945). In: *phénoménologie de la perception*. France: Gallimard, 398-423
- (25)–** Natvik, E., Gjengedal, E., Moltu, C., & Raheim, M. (2014). Re-embodiment eating: patients' experiences 5 years after bariatric surgery. *Qual Health Res*, 24(12), 1700-1710. Doi: 10.1177/1049732314548687

- (26)**– Groven, K.S., Engelsrud, G., Raheim, M. (2012). Living with bodily changes after weight loss surgery: Women's experiences of food and "dumping". *Phenomenology & Practice*, 6(1), 36-54
- (27)- Ieda Tucherman (1999). Breve história do corpo e de seus monstros. Lisboa: Vega, 90-94
- (28)- Blood S., K, (2005). *Body Work, The Social Construction of Women's Body Image*. London: Routledge, 18-22
- (29)- Murray, S. (2005). (un/be)coming out? Rethinking fat politics. *Social Semiotics*, 15(2), 153-163
- (30)- Groven, K.S., Raheim, M., Engelsrud, G., (2010). "My quality of life is worse compared to my earlier life": Living with chronic problems after weight loss surgery. *International Journal of Qualitative Studies of Health and Well-Being*, 5, 5553 – DOI: 10.3402/qhw.v5i4.5553
- (31)- Knutsen, I., Terragni, L., Foss, C. (2013). Empowerment and bariatric surgery: Negotiations of credibility and control. *Qualitative Health Research*, 23(1), 66-77
- (32)- Black, D.W., Goldstein, R.B. & Mason, E.E. (1992). Prevalence of mental disorder in 88 morbidly obese bariatric clinic patients. *American Journal of Psychiatry*, (149), 227-234
- (33)- Black, D.W., Goldstein, R.B., Mason, E.E., Bell, S.E., Blum, N. (1992). Depression and other mental disorders in the relatives of morbidly obese patients. *Journal of Affective Disorders*, 25(2), 91-96
- (34)- Istvan, J., Zavela, K., Weidner, G. (1992). Body weight and psychological distress in NHANES I. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(12), 99-103
- (35)- Britz, B., Siegfried, W., Ziegler, A., Lamertz, C., Herpertz, B.M., Remschmidt, H. (2000). Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*, 24(12):1707-14
- (36)- Carpenter, K.M., Hasin, D.S., Allison, D.B. & Faith, M.S. (2000). Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *American Journal of Public Health*, 90(2), 251-257

- (37)- Leon, G.R. (1979). Personality and morbid obesity. Implications for dietary management through behavior modification. *Surgical clinics of North America*, 59(6), 1007-1015
- (38)- Chalmers, D.K., Bower, C.A., Olenick, N.L. (1990). Problem drinking and obesity: a comparison in personality patterns and life-style. *International journal of the addictions*, 25(7), 803-17
- (39)- Chinchilla M.A. (2003). Transtornos de la conducta alimentaria: anorexia y bulimia nerviosas, obesidad y atracones. Barcelona: Masson, 253-266
- (40)- Rand, C.S.W., Macgregor, A.M.C. & Stunkard, A.J. (1997). The night eating syndrome in the general population and among postoperative obesity surgery patients. *International Journal of Eating Disorders*, 22(1), 65-69
- (41)- Adami, G.F., Meneghelli, A., Bressani, A. & Scopinaro, N. (1999). Body Image in Obese Patients. Before and After Stable Weight Reduction Following Bariatric Surgery. *Journal of Psychosomatic Research*, 46(3), 275-281
- (42)- Camps, M.A., Zervos, E., Goode, S. & Rosemurgy, A.S. (1996). Impact of bariatric surgery on body image perception and sexuality in morbidly obese patients and their partners. *Obesity Surgery*, 6(4), 356-360
- (43)- Herpertz, A., Kielmann, R., Wolf, A.M., Langkafel, M., Senf, W. & Hebebrand, J. (2003). Does obesity surgery improve psychosocial functioning? A systematic review. *International Journal of Obesity*, 27, 1300-1314
- (44)- Ramalho, S., Bastos, A.P., Sliva, C., Vaz, A.R., Brandão, I., Machado, P.P., Conceição, E. (2014). Excessive Skin and Sexual Function: Relationship with Psychological Variables and Weight Regain in Women after Bariatric Surgery, *Obesity Surgery* DOI 10.1007/s11695-014-1514-5
- (45)- Cohn, N. (2003). The preoperative psychiatric histories and postoperative weight losses of ninety bariatric surgery patients. *Perspectives in Psychology*, 41-49
- (46)- Dixon, F., Dixon, J.B., O'Brien, P.E. (2005). Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: a randomized blind cross-over study. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 90: 813-819
- (47)- Balsiger, B.M., Murr, M.M., Poggio, J.L., & Sarr, M.G. (2000). Surgery for weight control in patients with morbid obesity. *Medical Clinics of North America*, 84, 477-489
- (48)- Goldberg, S., Rivers, P., Smith, K. & Homan, W. (2000). Vertical banded gastroplasty: A treatment for morbid obesity. *AORN Journal*, 72, 988-1003

- (49)- Sugerman, H.J., (2001). Bariatric surgery for severe obesity. *Journal of the Associations for Academic Minority Physicians*, 12, 129-136
- (50)- Favretti, F., Cadière, G.B., Segeto, G., Himpens, J., DeLuca, M., Busetto, L. et al. (2002). Laparoscopic banding: selection and technique in 830 patients. *Obesity Surgery*, 12, 385-390
- (51)- Scopinaro, N., Mariani, G.M. & Camerini, G. (2002). Laparoscopic standard biliopancreatic diversion: Technique and preliminary results. *Obesity Surgery*, 12, 362-365
- (52)- Karmali, S., Schauer, P., Birch, D., Sharma, A.M. & Sherman, V. (2010). Laparoscopic sleeve gastrectomy: An innovative new tool in the battle against the obesity epidemic in Canada. *Canadian Journal of Surgery*, 53, 126-132
- (53)- Byrne, T.K. (2001). Complications of surgery for obesity. *Surgical Clinics of North America*, 81, 1181-1993
- (54)- Elliot, K. (2003). Nutritional considerations after bariatric surgery. *Critical Care Nursing Quarterly*, 26, 133-138
- (55)- Deitel, M. (2008). The change in the dumping syndrome concept. *Obesity Surgery*, 18(12), 1622-1624
- (56)- Maggard, M.A., Shugarman, L.R., Suttorp, M., Maglione, M., Sugerman, H.J., Livingston, E. H., et al (2005). Meta analysis: Surgical treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 142(7), 547-559
- (57)- Libeton, M., Dixon, J.B., Laurie, C., O' Brien, P.E. (2004). Patient motivation for bariatric surgery: characteristics and impact on outcomes. *Obesity Surgery*, 14: 392-8
- (58)- Coviello, J.S., Nystrom, K.V. (2003). Obesity and heart failure. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 18, 360-366
- (59)- Dandona, P., Aljada, A., Bandyopadhyay, A. (2004). Inflammation: the link between insulin resistance, obesity, and diabetes. *Trends in Immunology*, 25(1): 4-7
- (60)- El-Atat, F., Aneja, A., McFarlane, S., Sowers, J. (2003). Obesity and hypertension. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 32, 823-854
- (61)- Gami, A.S., Caples, S.M., Somers, V.K. (2003). Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 32, 869-894
- (62)- Kushner, R.F., Roth, J.L. (2003). Assessment of the obese patient. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 32(4): 915-933

- (63)- Maggio, D.A., Pi-Sunyer, F.X. (2003). Obesity and Type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 32, 805-822
- (64)- Sowers, J.R. (2003). Obesity as a cardiovascular risk factor. *American Journal of Medicine*, 115, 37-41
- (65)- Sjostrom, C.D., Lissner, L., Wedel, H., Sjostrom, L. (1999). Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention study. *Obesity Research*, 7, 477-484
- (66)- O' Brien, P.E., Dixon, J.B., Laurie, C., Skinner, S., Proietto, J., McNeil, J., Strauss, B., Marks, S., Schachter, L., Chapman, L., Anderson, M. (2006). Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Annual Internal Medicine*, 144, 625-633
- (67)- MacDonald, K.G.Jr, Long, S.D., Swanson, M.S., Brown, B.M., Morris, P., Dohm, G.L., Pories, W.J. (1997). The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, (1): 213-220
- (68)- Christou, N.V., Sampalis, J.S., Liberman, M., Look, D., Auger, S., Mclean, A.P., MacLean, L.D. (2004). Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Annual Surgery*, 240: 416-423
- (69)- Flum, D.R., Dellinger, E.P. (2004). Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *Journal of American College of Surgeons*, 199: 543-551
- (70)- Sowemimo, O.A., Yood, S.M., Courtney, J., Moore, J., Huang, M., Ross, R., Mcmillian, U., Ojo, P., Reinhold, R.B. (2007). Natural history of morbid obesity without surgical intervention. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, (3): 73-77
- (71)- Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R. *et al.* (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112: 2735–2752
- (72)- Heffron, S.P., Singh A., Zagzag, J., Youn, H.A., *et al.* (2014). Laparoscopic gastric banding resolves the metabolic syndrome and improves lipid profile over five years in obese patients with body mass index 30e40 kg/m². *Atherosclerosis*. 237(1):183-90
- (73)- Hall, T.C., Pellen, M.G., Sedman, P.C., Jain, P.K. (2010). Preoperative Factors Predicting Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery for Obesity. *Obesity Surgery*. (9):1245-50
- (74)- Harwood, Jr. H.J. (2012). The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*, (63), 57-75

- (75)- Casals-Casas, C., Desvergne, B. (2011). Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annual Review of Physiology*, 73: 135-162
- (76)- Turyk, M.E., Bhavsar, S.P., Bowerman, W., et al. (2012). Risks and Benefits of consumption of Great Lakes fish. *Environ Health Perspect*, 120: 11-18
- (77)- Schafer, K.S., Kegley, S.E. (2002). Persistent toxic chemicals in US food supply. *J epidemiology Community Health*, 56: 813-817
- Erst, P., Rappe, C. (2000). Exposure of populations to dioxins and related compounds. *Food Additives and Contaminants*, 17: 241-259
- (79)- Pestana, D., et al (2014). Persistent organic pollutant levels in human visceral and subcutaneous adipose tissue in obese individuals-depot differences and dysmetabolism implications. *Environmental Research*, 133, 170-7
- (80)- Berk, M., Williams, L.J., Andreazza, A.C., Pasco, J.A., Dodd, S., Jacka F.L., Moylan, S., Reiner, E.J., Magalhães, P.V.S. (2014). Pop, heavy metal and the blues: secondary analysis of persistent organic pollutants (POP), heavy metals and depressive symptoms in the NHANES National Epidemiological Survey. *BMJ Open*.4:e005142
- (81)- Gascon, M., Verner, M.A., Guxens, M. et al. (2013). Evaluating the neurotoxic effects of lactational exposure to persistent organic pollutants (POPs) in Spanish children. *Neurotoxicology*, 34:9-15
- (82)- White, D.M., Daniell, W.E., Maxell, J.K. et al. (1990). Psychosis following styrene exposure: a case report of neuropsychological sequelae. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 12: 798-806
- (83)- Berthoud, H.R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 26, 393-428
- (84)- Berridge, K.C. (2009). "Liking" and "wanting" food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & Behavior*, 97: 537-550
- (85)- Berridge, K.C., Robinson, T.E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Review*, 28: 309-69
- (86)- Bello. N., Hajnal, A. (2010). Dopamine and binge eating behaviors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 97: 25-33
- (87)- Di Marzo, V. (2008). Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nature Review Drug Discovery*, 7(5): 438-455

- (88)- Cagliano, A., La Rana, G., Giuffrida, A., Piomelli, D. (1998). Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*, 394 (6690): 277-281
- (89)- Pacher, P., Mechoulam, R. (2011). Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Progress in Lipid Research*, 50(2): 193-211
- (90)- Bisogno, T., Di Marzo, V. (2007). Short and long-term plasticity of the endocannabinoid system in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, 56(5): 428-442
- (91)- Moreira, F.A., Kaiser, N., Monory, K., Lutz, B. (2008). Reduced anxiety-like behaviour induced by genetic and pharmacological inhibition of the endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) is mediated by CB1 receptors. *Neuropharmacology*, 54(1): 141-150
- (92)- Maccarone, M., Gasperi, V., Catani, M.V., Diep, T.A., Dainese, E., Hansen, H.S., Avigliano, L. (2010). The endocannabinoid system and its relevance for nutrition. *Annual Review of Nutrition*, 30: 423-440
- (93)- Cluny, N.L., Reimer, R.A., Sharkey, K.A. (2012). Cannabinoid signaling regulates inflammation and energy balance: The importance of the brain-gut axis. *Brain Behavior and Immunity*, 26(2): 251-266
- (94)- Kirilly, E., Gonda, X., Bagdy, G. (2012). CB1 receptor antagonists: new discoveries leading to new perspectives. *Acta Physiologica*, 205: 41-60
- (95)- Mattace, R.G., Russo, R., Calignano, A., Meli, R. (2014). Palmitoylethanolamide in CNS health and disease. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*, 86, 32-41
- (96)- Lowe, M.R., Butryn, M.L. (2007). Hedonic hunger: a new dimension of appetite? *Physiology & Behavior*, 91, 432-439
- (97)- Bocchieri, L.E., Meana, M., Fisher, B.L. (2002). Perceived psychosocial outcomes of gastric bypass surgery: A qualitative study. *Obesity Surgery*, 12, 781-788
- (98)- Sogg, S. & Mori, D.L. (2009). Psychosocial evaluation for bariatric surgery: The Boston interview and opportunities for intervention. *Obesity Surgery*, 19, 369-377
- (99)- Pories, W.J., Dohm, L.G., & Manfield, C. J. (2010). Beyond the BMI: The search for better guidelines for bariatric surgery. *Obesity*, 18, 865-871
- (100)- Klein, S., Ghosh, A., Cremieux, P.Y., Eapen, S., & McGavock, T.J. (2010). Economic impact of the clinical benefits of bariatric surgery in diabetes patients with BMI ≥ 35 Kg/m². *Obesity (Silver Spring)*, 19, 581-587

- (101)- Mingrone, G. & Castagneto- Gissey, L. (2009). Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes and Metabolism*, 35, 518-523
- (102)- IKramuddin, S., Buchwald, H. (2011). How bariatric and metabolic operations control metabolic syndrome. *British Journal of Surgery*, 98, 1339-1341
- (103)- Sharon, W., Cunningham, E., Pories, W.J. (2012). Surgical Treatment of Metabolic Syndrome. *Medical Principles and Practice*, 21, 301-309
- (104)- Rubino, F. (2013). From Bariatric to Metabolic Surgery: Definition of a New Discipline and Implications for Clinical Practice. *Current Atherosclerosis Reports*, 15: 369
- (105)- Schouten R., Wiryasaputra D.C., Dielen, F.M., Gemert, W.G. & Greve, J.W. (2010). Long-Term results of Bariatric Restrictive Procedures: A Prospective Study. *Obesity Surgery*, 20(12), 1617-1626
- (106)- Soczynska, J.K., Kennedy, S.H., Woldeyohannes, H.O., Liauw, S.S., Alsuwaidan, M., Yim, C.Y. et al. (2011) Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Medicine*, 13(2): 93-116.
- (107)- Rosenblat, J.D., Cha, D.S., Mansur, R.B., McIntyre, R.S. (2014). Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuropsychopharmacol Biological Psychiatry*, 53: 23-34.
- (108)- Luppino, F.S., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W., et al. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*, 67(3) :220-9.
- (109)- Dixon, J.B., Dixon, M.E. & O'Brien, P.E. (2003). Depression in Association with Severe Obesity: Changes with Weight Loss. *Archives of Internal Medicine*, 163(17), 2058-2065
- (110)- Batsis, J.A., Romero-Corral, A., Collazo-Clavell, M.L., Sarr, M.G. et al. (2008) The Effect of Bariatric Surgery on the Metabolic Syndrome: A Population-based, Long-term Controlled Study. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(8), 897-907.
- (111)- Sjostrom, L., Lindroos, A., Peltonem, M., Torgerson, J., Bouchard, C., Carlsson, B, et al. (2004). Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *New England Journal of Medicine*, 351(26): 2683-753
- (112)- Chevallier, J.M., Paita, M., Rodde-Dunet, M.H., et al. (2007). Predictive factors of outcome after gastric banding: a nationwide survey on the role of center activity and patients' behavior. *Annals Surgery*, 246(6):1034-9. PubMed PMID: 18043 107

- (113)- Unick, J.L., Beavers, D., Jakicic, J.M., Kitabchi, A.E., Knowler, W.C, Wadden, T.A., et al. (2011). Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 34(10): 2152-7
- (114)- Still, C., Wood, C., Chu, X., Manney, C., Strodel, W., Petrick, A. et al. (2014). Clinical factors associated with weight loss outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity*, 22, 888-94
- (115)- Burgmer, R., Grigutsch, K., Zipfel, S., Wolf, A.M., de Zwaan, M., Husemann, B., Albus, C., Senf, W., Herpertz, S. (2005). The influence of eating behavior and eating pathology on weight loss after gastric restriction operations. *Obesity Surgery*, 15, 684-91
- (116)- Fischer, S., Chen, E., Katterman, S., Roerhig, M., Bochieri- Ricciardi, L., Munoz, D., Dymek.Valentine, M., Alverdy, J., le Grange, D. (2007). Emotional eating in a morbidly obese bariatric surgery-seeking population. *Obesity Surgery*, 17, 778-84
- (117)- Herpertz, S., Kielmann, R., Wolf, A.M., Hebebrand, J. & Senf, W. (2004). Do psychosocial variables predict weight loss or mental health after obesity surgery? A systematic review. *Obesity Research*, 12(10), 1554-1569
- (118)- Karlsson, J., Taft, C., Ryden, A., Sjostrom, L. & Sullivan, M. (2007). Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: The SOS interventional study. *International Journal of Obesity*, 31(8), 1248-1261. Epub 2007 Mar 13. Doi: 10.1038/sj.ijo.0803573
- (119)- Guisado, J.A., Vaz, F.J., López-Ibor, J.J.Jr & Rubio, M.A. (2001). Eating behavior in morbidly obese patients undergoing gastric surgery: differences between obese people with and without psychiatric disorders. *Obesity Surgery*, 11(5), 576-580
- (120)- Mitchell, J.E., Lancaster, K.L., Melissa, A., Burgard, B.A., Howell, L.M., Krahn, D.D., Crosby, R.D., Wonderlich, S.A., Gosnell, B.A. (2001). Long-term follow-up of patients' status after gastric bypass. *Obesity Surgery* , 11(4): 464-468
- (121)- Bonne, O.B., Bashi, R. & Berry, E.M. (1996). Anorexia nervosa following gastroplasty in the male: two cases. *International Journal of Eating Disorders*, 19(1), 105-108
- (122)- Segal, A., Kusunoki, D.K. & Larino, M.A. (2004). Post-surgical refusal to eat: anorexia nervosa, bulimia nervosa or a new eating disorder? A case series. *Obesity Surgery*, 14(3), 353-360
- (123)- Conceição, E., Mitchell, J.E., Vaz, A.R., Bastos, A.P., Ramalho, S., Silva, C., Cao, L., Brandão, I., Machado, P.P. (2014). The presence of maladaptive eating behaviors after

bariatric surgery in a cross sectional study: Importance of picking or nibbling on weight regain. *Eating Behaviors* 15, 558-562

(124) Benjamin, F., Ellie, C., Andrew, S., Sally, J., Jacob, A.G., Guilherme, M.C., Corrine, I.V., Luke, M.F. (2015). Dietary and psych predictors of weight loss after gastric bypass. *Journal of Surgical Research*, doi.org/10.1016/j.jss.2015.04.019

(125)- DSM-5 – (2013). *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 350-353

(126)- Mitchell, J.E., de Zwaan, M. (2005). *Bariatric surgery: a guide for mental health professionals*. New York: Routledge, 61-64

(127)- Mitchell, J.E., de Zwaan, M. (2012). *Psychosocial Assessment and Treatment of Bariatric surgery*. New York: Routledge, 88

(128)- Kalarchian, M.A., Marcus, M.D., Wilson, G.T., Labouvie, E.W., Brolin, R.E. & LaMarca, L.B. (2002). Binge eating among gastric bypass patients at long-term follow-up. *Obesity Surgery*, 12(2), 270-27

(129)- Monteleone, P., Matias, I., Martiadis, V., De Petrocellis, L., Maj, M., di Marzo, V. (2005). Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia. *Neuropsychopharmacology*, 30(6): 1216-21

Anexos

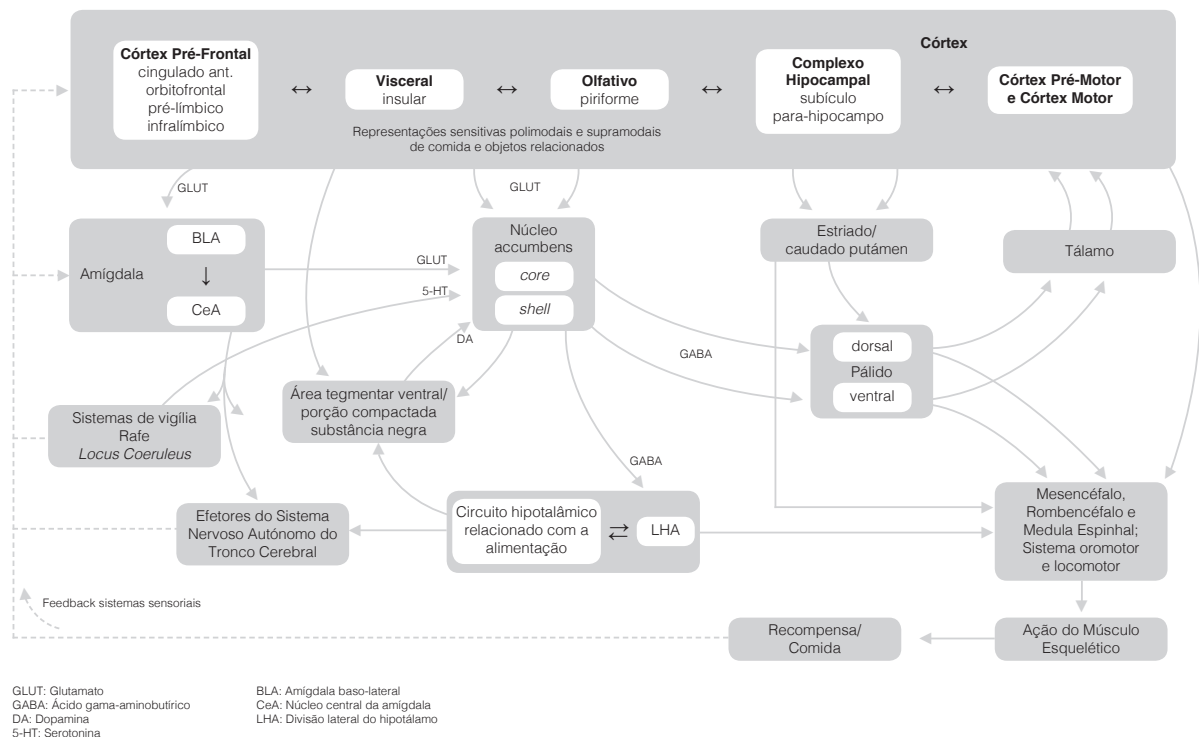


Figura 1

Da motivação à ação: Esquema simplificado do potencial envolvimento dos núcleos *accumbens*/pálido ventral, amígdala e a associação de áreas corticais no controlo neuronal da ingestão de alimentos e balanço energético. As informações relacionadas com os alimentos geradas na associação das áreas corticais ou recuperadas do armazenado no hipocampo são continuamente conduzidas pelas projeções glutamatérgicas em circuitos do shell do núcleo *accumbens* e amígdala baso-lateral, voltam ao córtex via pálido ventral e tálamo médio dorsal. As informações conseguidas pela motivação após o filtro afetivo/emocional da amígdala e suas respostas efetivas, tal como o “querer”, passando o filtro do “prazer” no *shell* do núcleo *accumbens*, poderão tornar-se dominantes, a partir da supressão ativa de informação de não desejável. Informações motoras relevantes, são conduzidas pelo estriado motor resultando em comportamento alimentar dirigido a um objetivo. A presença de projeções do *shell* do *accumbens* para o hipotálamo lateral sugere um filtro adicional, necessário para a completa expressão motora do comportamento alimentar. A considerar ainda o *feedback* do resultado do comportamento e o ajuste com a função autonómica a partir da amígdala e do córtex.

(83)z

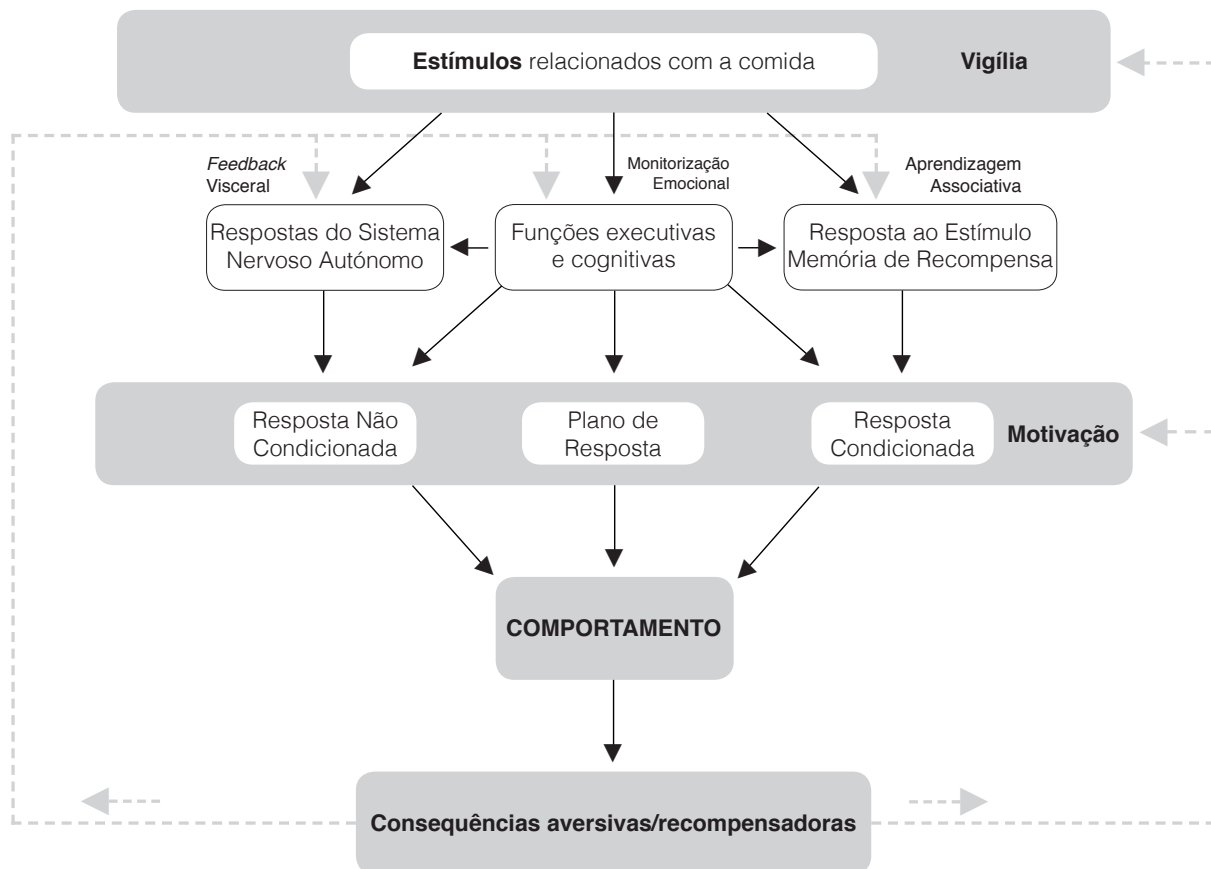


Figura 2

Princípios básicos da relação estímulo-resposta no controlo do comportamento: Diagrama que mostra, na generalidade, a relação entre o estímulo e o comportamento, tanto quanto é importante para o controlo comportamental. O processamento de estímulos, externos e internos, é regulado pelo estado de excitação, que por sua vez é dependente do resultado comportamental. Tal informação sensorial “filtrada”, encaminha-se para circuitos de modulação de respostas incondicionadas (envolvendo sobretudo, o sistema autonómico central e periférico e o sistema endócrino, o gosto do doce, a plenitude gástrica, hiperglicemia...), de respostas condicionadas (amígdala, e áreas corticais) ou de respostas racionais (córtex pré-frontal e hipocampo). Estes percursos convergem em circuitos motores implicados na execução de respostas comportamentais (córtex motor, estriado, tálamo e outros centros motores), e o nível de resposta é sensível à situação global (núcleo *accumbens*/ pálido ventral, hipotálamo). As consequências do comportamento são fundamentais para a contínua aprendizagem relativa à associação dos afetos e regulação cognitiva para responder através do *feedback* visceral e monitorização afetiva. (83)

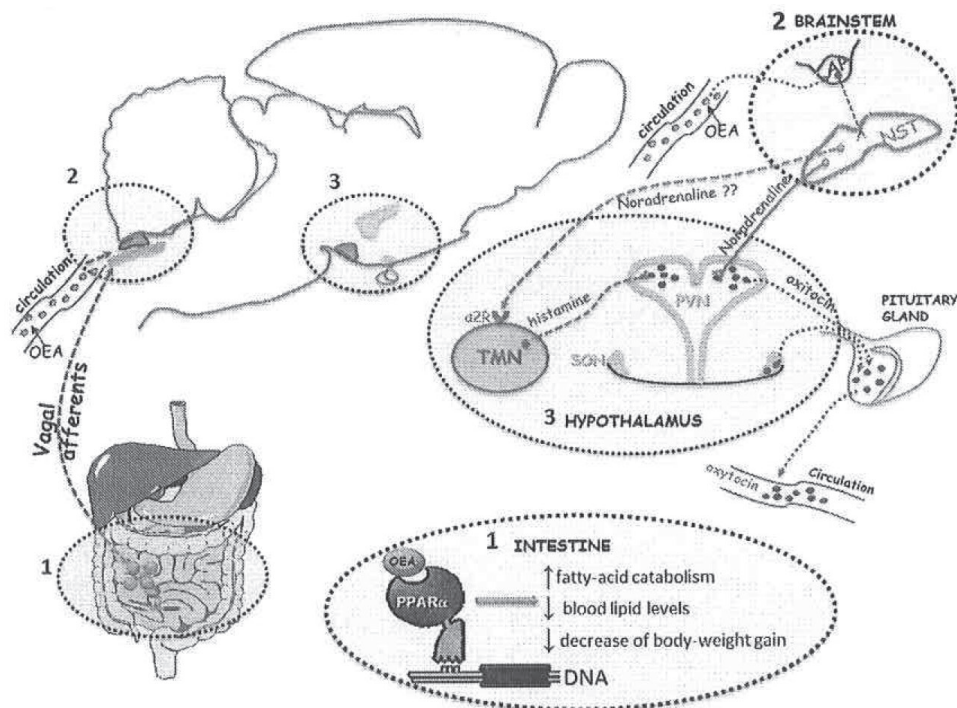


Figura 3

Atividade do OEA no intestino delgado e o seu efeito na redução do ganho de peso corporal: Exemplificação resumida de como a partir da secreção de OEA no intestino, se pode esperar o aumento do catabolismo de ácidos gordos, a redução de lípidos no sangue e a diminuição de ganho de peso corporal. OEA como supressora da ingestão de alimentos a partir da ativação da transmissão central oxitocinérgica.

Escalas de Avaliação Psicométrica

OQ-45.2

(Lambert & Burlingame, 1996)
Versão autorizada para investigação

Instruções: Para nos ajudar a compreender como é que se tem sentido, considere **a última semana**, incluindo o dia de hoje. Leia atentamente cada pergunta e assinale com uma cruz a categoria que melhor descreve o seu estado actual. Neste questionário trabalho é definido como emprego, escola, trabalho doméstico, trabalho voluntário, etc.. Por favor responda a todas as questões.

	Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Quase Sempre
1. Dou-me bem com os outros					
2. Canso-me depressa					
3. Não sinto interesse pelas coisas					
4. Sinto-me stressado no trabalho/escola					
5. Culpo-me pelas coisas					
6. Sinto-me irritado					
7. Sinto-me infeliz no meu casamento ou relacionamento significativo					
8. Tenho pensamentos de acabar com a vida					
9. Sinto-me fraco					
10. Sinto-me medroso(a)/atemorizado(a)					
11. A seguir a beber muito álcool preciso de beber (álcool) na manhã seguinte para começar o dia (<i>se não bebe marque nunca</i>)					
12. Acho que o meu trabalho/escola é satisfatório					
13. Sou uma pessoa feliz					
14. Trabalho/estudo demasiado					
15. Sinto-me sem valor/inútil					
16. Estou preocupado(a) com problemas familiares					
17. Tenho uma vida sexual insatisfatória					
18. Sinto-me sozinho(a)					
19. Discuto com frequência					
20. Sinto-me amado(a) e desejado(a)					
21. Desfruto do meu tempo livre					
22. Tenho dificuldades em concentrar-me					
23. Sinto-me sem esperanças em relação ao futuro					
24. Gosto de mim próprio(a)					
25. Surgem na minha cabeça pensamentos perturbantes dos quais não me consigo libertar					

v.s.f.--»

	Nunca	Raramente	Às vezes	Frequentemente	Quase Sempre
26. Fico aborrecido(a) com as pessoas que criticam o meu consumo de álcool (ou uso de drogas) <i>(se não se aplicar marque nunca)</i>					
27. Tenho problemas de estômago					
28. Não estou a trabalhar/estudar tão bem como costumava					
29. O meu coração bate demasiado depressa					
30. Tenho problemas em relacionar-me com amigos ou conhecidos					
31. Estou satisfeito(a) com a minha vida					
32. Tenho problemas no trabalho/escola por usar álcool ou drogas <i>(Se não se aplicar marque nunca)</i>					
33. Sinto que alguma coisa de mal vai acontecer					
34. Tenho os músculos doridos					
35. Tenho medo de espaços abertos, de guiar ou de estar em autocarros, túneis, etc.					
36. Sinto-me nervoso(a)					
37. Sinto-me satisfeito(a) com as minhas relações afectivas					
38. Sinto que as coisas não vão bem no trabalho/escola					
39. Tenho muitos desentendimentos no trabalho/escola					
40. Sinto que há qualquer coisa que não está bem com a minha cabeça					
41. Tenho problemas em adormecer ou permanecer a dormir					
42. Sinto-me triste					
43. Estou satisfeito com as minhas relações com os outros					
44. Sinto-me suficientemente furioso(a) no trabalho/escola para vir a fazer qualquer coisa de que me posso arrepender					
45. Tenho dores de cabeça					

QUESTIONÁRIO DE ALIMENTAÇÃO

Instruções: As questões que se seguem dizem respeito APENAS às últimas quatro semanas (28 dias). Por favor leia cada questão cuidadosamente e responda a todas as questões. Obrigado.

Questões 1 a 12: Por favor responda a cada questão cautelosamente e faça um círculo à volta do número apropriado à direita.

Quantos dias nos últimos 28 dias	Nenhu m	1-5 dias	6-12 dias	13-15 dias	16-22 dias	23-27 dias	Todos os dias
1 <u>Tentou</u> limitar propositadamente (com ou sem sucesso) a quantidade de comida que ingeriu para influenciar o seu peso ou forma corporal?	0	1	2	3	4	5	6
2 Passou longos períodos de tempo (8 horas ou mais) sem comer nada para influenciar o seu peso ou forma corporal?	0	1	2	3	4	5	6
3 <u>Tentou</u> evitar comer alimentos de que gosta (tendo ou não conseguido) para influenciar o seu peso ou forma corporal?	0	1	2	3	4	5	6
4 <u>Tentou</u> seguir regras rígidas relativamente à sua alimentação (por exemplo, um limite máximo de calorias) para influenciar o seu peso ou forma corporal (tendo ou não conseguido)?,	0	1	2	3	4	5	6
5 Teve um desejo claro de ter o seu estômago vazio para influenciar o seu peso ou forma corporal?	0	1	2	3	4	5	6
6 Teve um desejo claro de ter um estômago <u>completamente liso</u> ?	0	1	2	3	4	5	6
7 Pensar sobre <u>comida, comer ou calorias</u> tornou muito difícil concentrar-se em coisas em que estava interessado(a) (por exemplo, trabalhar, seguir uma conversa ou ler)?	0	1	2	3	4	5	6
8 Pensar sobre o <u>peso ou forma corporal</u> tornou muito difícil concentrar-se em coisas em que estava interessado(a) (por exemplo, trabalhar, seguir uma conversa ou ler)?	0	1	2	3	4	5	6
9 Teve medo intenso de perder o controlo sobre o que comia?	0	1	2	3	4	5	6
10 Teve um medo claro de poder ganhar peso?	0	1	2	3	4	5	6
11 Se sentiu gordo(a)?	0	1	2	3	4	5	6
12 Teve um grande desejo de perder peso?	0	1	2	3	4	5	6

Questões 13 a 18: Por favor responda indicando o número adequado no espaço à direita de cada questão. Lembre-se que as questões se referem apenas às últimas quatro semanas (28 dias).

Nas últimas quatro semanas (28 dias)

13	Nos últimos 28 dias, <u>quantas vezes</u> comeu o que outras pessoas considerariam uma <u>quantidade invulgarmente grande de comida</u> (dadas as circunstâncias)?
14 Em quantas destas vezes sentiu que perdeu o controlo sobre o que estava a comer (enquanto estava a comer)?
15	Nos últimos 28 dias, em quantos DIAS ocorreram estes episódios de comer demasiado (i.e., comeu uma grande quantidade de comida e teve na altura uma sensação de perda de controlo)?
16	Nos últimos 28 dias, <u>quantas vezes</u> provocou o vómito para controlar o seu peso ou a forma corporal?
17	Nos últimos 28 dias, <u>quantas vezes</u> tomou laxantes para controlar o seu peso ou a forma corporal?
18	Nos últimos 28 dias, <u>quantas vezes</u> fez exercício excessivo ou de um modo compulsivo para controlar o seu peso, forma corporal ou quantidade de gordura, ou para queimar calorias?

Questões 19 a 21: Por favor responda a cada questão cautelosamente e faça um círculo à volta do número apropriado à direita. Note que para estas questões o termo “episódio de ingestão alimentar compulsiva” significa comer o que outras pessoas considerariam uma quantidade invulgarmente grande de comida, dadas as circunstâncias, e tendo uma sensação de falta de controlo sobre o acto de comer.

19	Nos últimos 28 dias, em quantos dias comeu em segredo (i.e., às escondidas, furtivamente)?	Nenhu m dia	1-5 dias	6-12 dias	13-15 dias	16-22 dias	23-27 dias	Todos os dias
 não conte os episódios de ingestão alimentar compulsiva	0	1	2	3	4	5	6
20	Quantas vezes, a seguir a comer, se sentiu culpado(a) (sentiu que falhou) por causa do efeito que isso teria no seu peso ou forma corporal?	Nenhuma	Algumas	Menos de metade	Metade	Mais de metade	A maioria	Sempre
 não conte os episódios de ingestão alimentar compulsiva	0	1	2	3	4	5	6
21	Nos últimos 28 dias, até que ponto esteve preocupado(a) com o facto das outras pessoas a verem comer?	Nada		Ligeira mente		Modera damente		Extrema mente
 não conte os episódios de ingestão alimentar compulsiva	0	1	2	3	4	5	6

Questões 22 a 28: Por favor responda fazendo um círculo à volta do número apropriado à direita. Lembre-se que as questões se referem apenas às últimas quatro semanas (28 dias).

Nos últimos 28 dias.....		Nada		Ligeira mente		Modera damente		Extrema mente
22	O seu <u>peso</u> influenciou o modo como se julga ou pensa sobre si própria como pessoa?	0	1	2	3	4	5	6
23	A sua <u>forma corporal</u> influenciou o modo como se julga ou pensa sobre si própria como pessoa?	0	1	2	3	4	5	6
24	Até que ponto ficaria aborrecido(a) se lhe pedissem para se pesar uma vez por semana (nem mais nem menos vezes) durante as próximas quatro semanas?	0	1	2	3	4	5	6
25	Até que ponto se sentiu insatisfeito(a) com o seu <u>peso</u> ?	0	1	2	3	4	5	6
26	Até que ponto se sentiu insatisfeito(a) com a sua <u>forma corporal</u> ?	0	1	2	3	4	5	6
27	Até que ponto se sentiu desconfortável ao ver o seu corpo (por exemplo ao espelho, no reflexo de uma montra, enquanto se despia ou enquanto tomava banho)?	0	1	2	3	4	5	6
28	Até que ponto se sentiu desconfortável com facto <u>dos outros</u> verem o seu corpo (por exemplo, em balneários, enquanto nadavam ou quando usa roupas justas)?	0	1	2	3	4	5	6

Qual o seu peso neste momento? (O mais aproximado possível, por favor)

Qual é a sua altura (O mais aproximado possível, por favor)

Se for mulher: Nos últimos três ou quatro meses falhou algum período menstrual?

Se sim, quantos períodos menstruais lhe falharam?.....

Tem tomado a pílula?

OBRIGADO

BIS-11

Instruções: As pessoas são diferentes na maneira como agem ou pensam em diferentes situações. Este é um questionário que mede algumas das maneiras como age e pensa. Leia cada frase e coloque um X na resposta mais correcta, do lado direito da página. Não reflecta durante muito tempo em cada uma das afirmações. Responda rápida e honestamente. Não existem respostas certas nem erradas.

	Raramente ou nunca	Às vezes	Com frequência	Sempre ou quase sempre
1. Planifico as minhas actividades com cuidado				
2. Faço as coisas sem pensar				
3. Eu decido-me com facilidade				
4. Sou despreocupado(a), descontraído(a)				
5. Eu não “presto atenção” às coisas				
6. Os meus pensamentos surgem e desaparecem muito rápido na minha cabeça				
7. Planifico as minhas saídas ou passeios com antecedência				
8. Sou uma pessoa com auto-controlo				
9. Concentro-me com facilidade				
10. Consigo poupar com regularidade				
11. Eu contorço-me e tenho dificuldade em estar quieto(a) em espectáculos ou palestras				
12. Penso nas coisas cuidadosamente				
13. Faço planos para arranjar um emprego estável e seguro				
14. Digo as coisas sem pensar				
15. Gosto de pensar em problemas complicados				
16. Troco de emprego com frequência				
17. Faço as coisas impulsivamente				
18. Aborreço-me facilmente se tentar resolver problemas mentalmente				
19. Eu ajo no impulso do momento				
20. Estou sempre a pensar e reflectir nas coisas				
21. Mudo de casa com frequência				
22. Compro coisas impulsivamente				
23. Só consigo pensar numa coisa de cada vez				
24. Mudo de actividades de lazer/hobbies com frequência				
25. Eu gasto mais do que ganho				
26. Tenho pensamentos inoportunos quando estou a pensar				
27. Estou mais interessado(a) no presente do que no futuro				
28. Sou muito irrequieto(a) e agitado(a) em peças de teatro ou palestras				
29. Gosto de puzzles				
30. Sou mais orientado(a) para o futuro				

Este questionário é constituído por vários grupos de afirmações. Assinale a resposta que melhor descreva a forma como se sente hoje.

1. E Â T

0. Não me sinto triste.

1. Ando "neura" ou triste.

2. Sinto-me "neura" ou triste todo o tempo e não consigo evitá-lo.

3. Estou tão triste ou infeliz que se torna penoso para mim.

4. Sinto-me tão triste e infeliz que não consigo suportar.

2. P

0. Não estou demasiado pessimista nem me sinto desencorajado em relação ao futuro.

1. Sinto-me com medo do futuro.

2. Sinto que não tenho nada a esperar do que surja no futuro.

2. Creio que nunca conseguirei resolver os meus problemas.

3. Não tenho qualquer esperança no futuro e penso que a minha situação não pode melhorar.

3. S F

0. Não tenho a sensação de ter fracassado.

1. Sinto que tive mais fracassos do que a maioria das pessoas.

2. Sinto que realizei muito pouca coisa que tivesse valor ou significado.

2. Quando analiso a minha vida passada tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos.

3. Sinto-me completamente falhado como pessoa (pai, mãe, esposa).

4. I

0. Não me sinto descontente com nada em especial.

1. Sinto-me aborrecido a maior parte do tempo.

1. Não obtenho satisfação com as coisas que me alegravam antigamente.

2. Nunca mais consigo obter satisfação seja com o que for.

3. Sinto-me descontente com tudo.

5. S C

0. Não me sinto culpada por nada em particular.

1. Sinto, grande parte do tempo, que sou mau e que não tenho qualquer valor.

2. Sinto-me bastante culpado.

2. Agora sinto permanentemente que sou mau e que não tenho qualquer valor.

3. Considero que sou muito mau e não valho absolutamente nada.

6. S P

0. Não sinto que esteja a ser vítima de algum castigo.

1. Tenho o pressentimento de que me pode estar a acontecer alguma coisa de mal.

2. Sinto que estou a ser castigado ou que em breve serei castigado.

3. Sinto que mereço ser castigado.

3. Quero ser castigado.

7. Ó

0. Não me sinto descontente comigo.

1. Estou desiludido comigo mesmo.

1. Não gosto de mim.

2. Estou bastante desgostoso comigo.

3. Odeio-me.

8. A A

0. Não sinto que seja pior do que qualquer outra pessoa.

1. Critico-me a mim mesmo pelas minhas fraquezas ou erros.

2. Culpo-me pelas minhas próprias falhas.

2. Acuso-me de tudo de mal que acontece.

9. D S

0. Não tenho qualquer ideia de fazer mal a mim mesmo.

1. Tenho ideias de pôr termo à vida mas não sou capaz de as concretizar.

2. Sinto que seria melhor morrer.

2. Creio que seria melhor para a minha família se eu morresse.

2. Tenho planos concretos de pôr termo à vida.

3. Matar-me-ia se tivesse oportunidade.

10. C C

0. Actualmente não choro mais do que de costume.

1. Choro agora mais do que costumava.

2. Actualmente passo o tempo a chorar e não consigo parar de fazê-lo.

3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora nem sequer consigo, mesmo quando tenho vontade.

11. I

0. Não ando agora mais irritado do que de costume.

1. Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.

2. Sinto-me permanentemente irritado.

3. Já não consigo ficar irritado por coisas que me irritavam anteriormente.

12. A S

- 0. Não perdi o interesse que tinha nas outras pessoas.
- 1. Actualmente sinto menos interesse pelos outros do que costumava ter.
- 2. Perdi quase todo o interesse pelas outras pessoas, sentindo pouca simpatia por elas.
- 3. Perdi por completo o interesse pelas outras pessoas, não me importando absolutamente com nada a seu respeito

13. I D

- 0. Sou capaz de tomar decisões tão bem como antigamente.
- 1. Actualmente sinto-me menos seguro de mim mesmo e procuro evitar tomar decisões.
- 2. Não sou capaz de tomar decisões sem ajuda de outras pessoas.
- 3. Sinto-me completamente incapaz de tomar qualquer decisão.

14. D I C

- 0. Não acho que tenho pior aspecto do que o costume.
- 1. Estou aborrecido porque estou a parecer mais velho e pouco atraente.
- 2. Sinto que se deram modificações permanentes na minha aparência que me tornaram pouco atraente.
- 3. Sinto que sou feio e que tenho um aspecto repulsivo.

15. I T

- 0. Sou capaz de trabalhar tão bem como antigamente.
- 1. Agora preciso de fazer um esforço maior do que dantes para começar a trabalhar.
- 1. Não consigo trabalhar tão bem como costumava.
- 2. Tenho de despende de um grande esforço para fazer seja o que for.
- 3. Sinto-me incapaz de realizar qualquer trabalho, por mais pequeno que seja.

16. P S

- 0. Consigo dormir tão bem como dantes.
- 1. Acordo mais cansado de manhã do que era habitual.
- 2. Acordo cerca de 1-2 horas mais cedo do que de costume e custa-me voltar a adormecer.
- 3. Acordo todos os dias mais cedo do que o costume e não durmo mais do que 5 horas.

17. F

- 0. Não me sinto mais cansado do que o habitual.
- 1. Fico cansado com mais facilidade do que antigamente.
- 2. Fico cansado quando faço seja o que for.
- 3. Sinto-me tão cansado que sou incapaz de fazer o que quer que seja.

18 – P A

- 0. O meu apetite é o mesmo de sempre.
- 1. O meu apetite não é tão bom como costumava ser.
- 2. Anteriormente o meu apetite está muito pior.
- 3. Perdi completamente todo o apetite que tinha.

19. P P

- 0. Não tenho perdido muito peso, se é que ultimamente perdi algum.
- 1. Perdi mais do que 2,5 kg.
- 2. Perdi mais do que 5 kg.
- 3. Perdi mais do que 7,5 kg de peso.

20. H

- 0. A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.
- 1. Sinto-me preocupado com dores e sofrimentos ou má disposição de estômago ou prisão de ventre ou ainda outras sensações físicas desagradáveis do meu corpo.
- 2. Estou tão preocupada com a maneira como me sinto ou com aquilo que sinto que se torna difícil pensar noutra coisa.
- 3. Encontro-me totalmente preocupado com aquilo que sinto.

21. D L

- 0. Não notei qualquer mudança recente no meu interesse pela vida sexual.
- 1. Encontro-me menos interessada na vida sexual do que costumava ser.
- 2. Actualmente sinto-me muito menos interessada pela vida sexual.
- 3. Perdi completamente o interesse que tinha pela vida sexual.

QFC

Estamos interessados em saber como se tem **sentido acerca da sua aparência** DURANTE AS ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS. Por favor leia cada afirmação e assinale com um círculo o número mais adequado.

NAS ÚLTIMAS QUATRO SEMANAS...

	NUNCA	RARAMENTE	ALGUMAS VEZES	BASTANTES VEZES	MUITAS VEZES	SEMPRE
1. Em alturas em que estava sem nada para fazer, deu por si a pensar na sua figura?	1	2	3	4	5	6
2. Sentiu-se tão preocupado(a) acerca da sua figura que achou que devia fazer dieta?	1	2	3	4	5	6
3. Pensou que as suas coxas, anca e nádegas são demasiado grandes para o resto do seu corpo?	1	2	3	4	5	6
4. Sentiu receio de ficar “gordo(a)” (ou mais “gordo(a)” do que é)?	1	2	3	4	5	6
5. Preocupou-se com a pouca firmeza do seu corpo?	1	2	3	4	5	6
6. Sentiu-se cheio(a) (depois de uma grande refeição) o que o(a) levou a achar-se “gordo(a)”?	1	2	3	4	5	6
7. Sentiu-se tão mal acerca da sua figura que chorou?	1	2	3	4	5	6
8. Evitou correr porque a sua pele e gordura poderiam abanar demasiado?	1	2	3	4	5	6
9. Esteve com mulheres/homens magros(as) o que o(a) faz sentir alguma vergonha pela sua figura?	1	2	3	4	5	6
10. Preocupou-se acerca das suas coxas ocuparem muito espaço (“espalharem-se”) quando sentado(a)?	1	2	3	4	5	6
11. Sentiu-se “gordo(a)” depois de comer mesmo uma pequena porção de comida?	1	2	3	4	5	6
12. Reparou na figura de outras mulheres/homens e sentiu que a sua figura era pior do que a delas?	1	2	3	4	5	6
13. Notou que ao pensar na sua figura, isto interferiu com a sua capacidade de concentração (ao ver TV, ler ou ao conversar)?	1	2	3	4	5	6
14. Sentiu-se “gordo(a)” quando estava nu(a), por exemplo, ao tomar banho?	1	2	3	4	5	6
15. Evitou vestir roupas que o(a) fazem especialmente consciente da forma do seu corpo?	1	2	3	4	5	6

	NUNCA	RARAMENTE	ALGUMAS VEZES	BASTANTES VEZES	MUITAS VEZES	SEMPRE
16. Imaginou-se a cortar partes mais gordas (maiores) do seu corpo?	1	2	3	4	5	6
17. Sentiu-se “gordo(a)” após comer doces, bolos ou outras comidas com muitas calorias?	1	2	3	4	5	6
18. Deixou de ir a eventos sociais (ex. festas) porque se sentiu mal acerca da sua figura?	1	2	3	4	5	6
19. Sentiu-se excessivamente grande e roliço(a) ou rechonchudo(a)?	1	2	3	4	5	6
20. Sentiu vergonha do seu corpo?	1	2	3	4	5	6
21. Fez dieta (restringiu comida) pois estava preocupado(a) com a sua figura?	1	2	3	4	5	6
22. Sentiu-se mais feliz acerca da sua figura quando o seu estômago estava vazio?	1	2	3	4	5	6
23. Pensou que tem a figura que tem porque lhe falta capacidade de auto-controlo?	1	2	3	4	5	6
24. Preocupou-se em não deixar outras pessoas verem “pneus” na zona da sua barriga?	1	2	3	4	5	6
25. Sentiu que não é justo que outras mulheres/homens sejam mais magros(as) que você?	1	2	3	4	5	6
26. Vomitou de modo a ser ou sentir-se mais magro(a)?	1	2	3	4	5	6
27. Quando estava acompanhado(a) preocupou-se em ocupar demasiado espaço (ex.: num sofá ou lugar de autocarro)?	1	2	3	4	5	6
28. Preocupou-se com o facto da sua pele/gordura ser demasiado mole e abanar?	1	2	3	4	5	6
29. Sentiu-se mal acerca da sua figura ao ver a sua imagem reflectida (ex.: espelho ou vidro numa loja)?	1	2	3	4	5	6
30. Beliscou partes do seu corpo para ver quanta gordura lá tem?	1	2	3	4	5	6
31. Evitou situações onde as pessoas podem ver o seu corpo (balneários comuns ou piscinas públicas)?	1	2	3	4	5	6
32. Tomou laxativos (produtos para ir ao WC mais vezes) para se sentir ou ser mais magro(a)?	1	2	3	4	5	6
33. Sentiu-se especialmente preocupado(a)/envergonhado(a) da sua figura na companhia de outras pessoas?	1	2	3	4	5	6
34. Pensou que devia fazer exercício ao sentir-se preocupado(a) com a sua figura?	1	2	3	4	5	6